



Общероссийская общественная организация  
«Ассоциация ревматологов России»

**Rheumatology science and practice**



# НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

**60** лет



- Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека: фокус на анакинре (рецепторном антагонисте ИЛ-1)
- Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции при ревматических заболеваниях: 10-летний опыт применения в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
- Мультиморбидность при остеоартрите
- Особенности течения и исходов COVID-19 у больных аксиальным спондилоартритом



# научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2022;  
60(3)

R h e u m a t o l o g y S c i e n c e & P r a c t i c e

Учредители: Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России»,  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

## Главный редактор

**Е.Л. Насонов** – д.м.н., профессор, академик РАН,  
Москва, Россия

## Заместитель главного редактора

**В.И. Мазуров** – д.м.н., профессор, академик РАН,  
Санкт-Петербург, Россия

## Ответственный секретарь

**О.А. Никитинская** – к.м.н., Москва, Россия

## Научный редактор

**Ю.А. Олюнин** – д.м.н., Москва, Россия

## Editor-in-Chief

**E.L. Nasonov** – Academician of the Russian Academy  
of Sciences, Professor, DM, Moscow, Russia

## Deputy Editor-in-Chief

**V.I. Mazurov** – Academician of the Russian Academy  
of Sciences, Professor, DM, St. Petersburg, Russia

## Executive secretary

**O.A. Nikitinskaya** – PhD, Moscow, Russia

## Science Editor

**Yu.A. Olyunin** – DM, Moscow, Russia

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Л.И. Алексеева – д.м.н., Москва, Россия

В.Н. Амирджанова – д.м.н., Москва, Россия

Л.П. Ананьева – д.м.н., профессор, Москва, Россия

А.А. Баранов – д.м.н., профессор, Ярославль, Россия

Б.С. Белов – д.м.н., Москва, Россия

Е.А. Галущко – д.м.н., Москва, Россия

Л.Н. Денисов – д.м.н., Москва, Россия

Т.В. Дубинина – к.м.н., Москва, Россия

Е.Г. Зоткин – д.м.н., профессор, Москва, Россия

А.Е. Каратеев – д.м.н., Москва, Россия

Т.В. Коротаева – д.м.н., Москва, Россия

А.М. Лиля – д.м.н., профессор, Москва, Россия

Т.А. Лисицына – д.м.н., Москва, Россия

И.П. Никишина – к.м.н., Москва, Россия

Т.В. Попкова – д.м.н., Москва, Россия

Т.М. Решетняк – д.м.н., профессор, Москва, Россия

А.В. Смирнов – д.м.н., Москва, Россия

Н.А. Шостак – д.м.н., профессор, Москва, Россия

Ш. Эрдес – д.м.н., профессор, Москва, Россия

## Иностранные члены редколлегии:

М.И. Гойчева – доцент, София, Болгария

Н. Дамьянов – профессор, Белград, Сербия

Е. Файст – профессор, Берлин, Германия

А.А. Ароян – к.м.н., Ереван, Армения

Ч.Т. Баймухамедов – д.м.н., Шымкент, Казахстан

Л.Г. Гроппа – д.м.н., профессор, Кишинев, Молдова

Н.И. Гусейнов – д.м.н., профессор, Баку, Азербайджан

Б.Г. Исаева – д.м.н., профессор, Алматы, Казахстан

Е.Ю. Картвелишвили – д.м.н., профессор, Тбилиси, Грузия

О.В. Лобаченко – к.м.н., Бишкек, Кыргызстан

Н.А. Мартусевич – д.м.н., Минск, Беларусь

М.З. Ризамухамедова – д.м.н., профессор, Ташкент, Узбекистан

Ё.У. Саидов – д.м.н., Душанбе, Таджикистан

Г.А. Тогизбаев – д.м.н., Алматы, Казахстан

## EDITORIAL BOARD:

L.I. Alekseeva – DM, Moscow, Russia

V.N. Amirdzhanova – DM, Moscow, Russia

L.P. Anan'eva – Professor, DM, Moscow, Russia

A.A. Baranov – Professor, DM, Yaroslavl, Russia

B.S. Belov – DM, Moscow, Russia

E.A. Galushko – DM, Moscow, Russia

L.N. Denisov – DM, Moscow, Russia

T.V. Dubinina – PhD, Moscow, Russia

E.G. Zotkin – Professor, DM, Moscow, Russia

A.E. Karateev, DM, Moscow, Russia

T.V. Korotaeva, DM, Moscow, Russia

A.M. Lila – Professor, DM, Moscow, Russia

T.A. Lisitsina, DM, Moscow, Russia

I.P. Nikishina – PhD, Moscow, Russia

T.V. Popkova – DM, Moscow, Russia

T.M. Reshetnyak – Professor, DM, Moscow, Russia

A.V. Smirnov – DM, Moscow, Russia

N.A. Shostak – Professor, DM, Moscow, Russia

Sh. Erdes – Professor, DM, Moscow, Russia

## Foreign members of the Editorial Board:

M.I. Goicheva – Associate Professor, Sofia, Bulgaria

N. Damjanov – Professor of Medicine, Belgrade, Serbia

E. Feist – Professor of Medicine, Berlin, Germany

A.A. Aroyan – PhD, Yerevan, Armenia

Ch.T. Baimukhamedov – MD, Shymkent, Kazakhstan

L.G. Groppa – Professor, MD, Kishinev, Moldova

N.I. Guseinov – Professor, MD, Baku, Azerbaijan

B.G. Isaeva – Professor, MD, Almaty, Kazakhstan

E.Yu. Kartvelishvili – Professor, MD, Tbilisi, Georgia

O.V. Lobachenko – PhD, Bishkek, Kyrgyzstan

N.A. Martusevich – MD, Minsk, Belarus

M.Z. Rizamukhamedova – Professor, MD, Tashkent, Uzbekistan

Yo.U. Saidov – MD, Dushanbe, Tajikistan

G.A. Togizbaev – MD, Almaty, Kazakhstan

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

З.С. Алекберова, Москва, Россия  
Р.М. Балабанова, Москва, Россия  
А.И. Дубиков, Владивосток, Россия  
И.А. Зборовская, Волгоград, Россия  
В.Н. Коваленко, Киев, Украина  
В.И. Коненков, Новосибирск, Россия  
Н.И. Коршунов, Ярославль, Россия  
Г.В. Лукина, Москва, Россия  
В.И. Макарова, Архангельск, Россия  
Л.В. Меньшикова, Иркутск, Россия  
Ю.В. Муравьев – Москва, Россия  
Э.Н. Оттева, Хабаровск, Россия  
С.Г. Раденска-Лоповок, Москва, Россия  
А.П. Ребров, Саратов, Россия  
А.В. Смирнов, Москва, Россия  
Н.Ф. Сорока, Минск, Беларусь  
В.Н. Сороцкая, Тула, Россия  
Т.М. Черных, Воронеж, Россия  
Н.П. Шилкина, Ярославль, Россия  
С.С. Якушин, Рязань, Россия

**EDITORIAL BOARD:**

Z.S. Alekberova, Moscow, Russia  
R.M. Balabanova, Moscow, Russia  
A.I. Dubikov, Vladivostok, Russia  
I.A. Zborovskaya, Volgograd, Russia  
V.N. Kovalenko, Kiev, Ukraine  
V.I. Konenkov, Novosibirsk, Russia  
N.I. Korshunov, Yaroslavl, Russia  
G.V. Lukina, Moscow, Russia  
V.I. Makarova, Arkhangelsk, Russia  
L.V. Menshikova, Irkutsk, Russia  
Yu.V. Murav'ev – DM, Moscow, Russia  
E.N. Otteva, Khabarovsk, Russia  
S.G. Radenska-Lopovok, Moscow, Russia  
A.P. Rebrov, Saratov, Russia  
A.V. Smirnov, Moscow, Russia  
N.F. Soroka, Minsk, Belarus  
V.N. Sorotskaya, Tula, Russia  
T.M. Chernykh, Voronezh, Russia  
N.P. Shilkina, Yaroslavl, Russia  
S.S. Yakushin, Ryazan, Russia

Издательская группа АРР:  
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А  
**Главный редактор**  
(495) 109-29-10 доб. 1022  
**Ответственный секретарь**  
(495) 109-29-10 доб. 2902  
**Зав. редакцией**  
Вера Николаевна Калмыкова  
(495) 109-29-10 доб. 1022  
e-mail: cancelar@irramn.ru

При перепечатке ссылка на журнал обязательна.  
Свидетельство о регистрации средства  
массовой информации в Государственном комитете  
РФ по печати ПИ № 77-1738  
от 14.02.2000 г.

Архив журнала «Научно-практическая  
ревматология» в сети Интернет:  
<http://www.rheumatolog.ru>  
<http://www.elibrary.ru>  
<http://mediar-press.net>

**Научно-практическая ревматология,**  
**2022;60(3):258–392**  
© ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой  
Предпечатная подготовка:  
ООО «МедиАр ПРЕСС»  
Тел.: (915) 248-54-35  
Отпечатано в типографии  
«Печатный комбинат»  
Тираж – 3000 экз.  
Подписано в печать 30.05.2022  
Подписной индекс в агентстве «Роспечать» 36 896

*Журнал входит в перечень периодических научных изданий РФ, рекомендованных для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук.  
Журнал включен в реферативную базу Scopus*

# СОДЕРЖАНИЕ

## ПЕРЕДОВАЯ

- Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции при ревматических заболеваниях: 10-летний опыт применения в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой ..... 261  
*Б.С. Белов, Н.В. Муравьева, Г.М. Тарасова, М.М. Баранова, М.С. Сергеева, М.В. Черкасова, Ж.Г. Верижникова, Е.Л. Насонов*

## ПРОБЛЕМЫ РЕВМАТОЛОГИИ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ 2019

- Особенности течения и исходов COVID-19 у больных аксиальным спондилоартритом ..... 267  
*Ш. Эрдес*
- Аутоантитела при коронавирусной инфекции (COVID-19): клиническое наблюдение ..... 271  
*Т.И. Каленциц, С.Л. Кабак, И.В. Корневская*
- Ревматоидный артрит и постковидный синдром ..... 276  
*Ч.Т. Баймухамедов, А.К. Ботабекова, Г.Н. Досыбаева, Ш.А. Махмудов*

## ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

- Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека: фокус на анакинре (рецепторном антагонисте ИЛ-1) ..... 280  
*Е.Л. Насонов, М.Ю. Самсонов*

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

- Прием нестероидных противовоспалительных препаратов для обезболивания при травмах: есть ли риск нарушения костного метаболизма и несращения переломов костей? ..... 299  
*Р.А. Каратеев, О.А. Никитинская, Н.В. Торопцова, А.Е. Каратеев*
- Мультиморбидность при остеоартрите ..... 306  
*Е.А. Таскина, Л.И. Алексеева, Н.Г. Кашеварова, А.М. Лиля, Е.Л. Насонов*

## ФОРУМ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

- АЦЦП-негативный ревматоидный артрит — клинические и иммунологические особенности ..... 314  
*Д.А. Дибров*

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Достижимы ли цели терапии у пациентов с ревматоидным артритом, получающих упадацитиниб в реальной клинической практике? ..... 327  
*В.Н. Амирджанова, А.Е. Каратеев, Е.Ю. Погожева, Е.С. Филатова, Р.Р. Самигуллина, В.И. Мазуров, О.Н. Аношенкова, Н.А. Лапкина, А.А. Баранов, Т.Ю. Гринева, А.М. Лиля, Е.Л. Насонов*
- Влияние тофацитиниба на оценку состояния здоровья по мнению пациентов с псориатическим артритом. Данные реальной практики ..... 334  
*Л.Д. Воробьева, Т.В. Коротаева, Е.Ю. Логинова, Ю.Л. Корсакова, Е.Е. Губарь, Е.Л. Насонов*
- Маркеры активности болезни Стилла взрослых ..... 341  
*В.Ю. Мячкова, О.Ю. Ткаченко, С.В. Лапин, Е.С. Кувардин, А.Л. Маслянский*
- Фенотипы ожирения и избыточного веса у пациентов с системной красной волчанкой, определявшиеся по индексу массы тела и уровню лептина в сыворотке крови: пилотное одномоментное исследование ..... 347  
*Л.В. Кондратьева, Т.В. Попкова, Т.А. Панафидина, Ю.Н. Горбунова*
- Антитела к домену I  $\beta_2$ -гликопротеина 1 у пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой ..... 353  
*Ф.А. Чельдиева, Т.М. Решетняк, М.В. Черкасова, С.И. Глухова, А.М. Лиля, Е.Л. Насонов*
- Применение асинхронной количественной компьютерной томографии для оппортунистического скрининга остеопороза ..... 360  
*А.В. Петряйкин, Н.В. Торопцова, О.А. Никитинская, С.Ю. Кузнецов, Л.А. Низовцова, Е.С. Ахмад, З.Р. Артюкова, Д.С. Семенов, К.А. Сергунова, А.В. Владзимирский, С.П. Морозов*
- Цереброваскулярная реактивность у пациентов с сочетанием ревматоидного артрита и артериальной гипертензии ..... 369  
*Н.В. Реброва, О.Л. Саркисова, Т.М. Рипп, Р.С. Карпов, В.Ф. Мордовин*
- Факторы, влияющие на развитие сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой (результаты многолетнего проспективного исследования) ..... 374  
*О.В. Желябина, М.С. Елисеев, С.И. Глухова, Е.Л. Насонов*

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Опыт успешного применения аутологичной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток у пациенток с неблагоприятным прогнозом течения диффузной формы системной склеродермии ..... 381  
*В.И. Мазуров, А.Л. Маслянский, К.Е. Зоткина, С.С. Беневоленская, Д.В. Моторин, А.Ю. Зарицкий, Е.А. Василенко, А.А. Василенко, А.М. Титова*

## ЮБИЛЕЙ

- Коненков Владимир Иосифович (к 75-летию со дня рождения) ..... 388

## ИНФОРМАЦИЯ

- Итоги VI Евразийского конгресса ревматологов ..... 389

# C O N T E N T S

## LEADING ARTICLE

- Pneumococcal vaccination in rheumatic diseases: 10 years of application experience at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology** . . . . . 261  
*Boris S. Belov, Natalia V. Muravyeva, Galina M. Tarasova, Marina M. Baranova, Marina S. Sergeeva, Mariya V. Cherkasova, Zhanna G. Verizhnikova, Evgeny L. Nasonov*

## PROBLEMS OF RHEUMATOLOGY DURING THE 2019 CORONAVIRUS PANDEMIC

- Features of the course and outcomes of COVID-19 in patients with axial spondyloarthritis** . . . . . 267  
*Shandor F. Erdes*
- Autoantibodies and SARS-CoV-2 infection: A case report** . . . . . 271  
*Tamara I. Kalenchic, Sergey L. Kabak, Inna V. Korenevskaya*
- Ревматоидный артрит и постковидный синдром** . . . . . 276  
*Chokan T. Baimukhamedov, Aliya K. Botabekova, Gulzhan N. Dossybayeva, Shosaid A. Makhmudov*

## PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN XXI CENTURY

- The role of interleukin 1 in the development of human diseases: focus on Anakinra (IL-1 receptor antagonist)** . . . . . 280  
*Evgeny L. Nasonov, Mikhail Yu. Samsonov*

## REVIEWS AND LECTURES

- Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain relief in case of injuries: is there a risk of bone metabolism disorders and nonunion of bone fractures?** . . . . . 299  
*Roman A. Karateev, Oksana A. Nikitinskaya, Natalia V. Toroptsova, Andrey E. Karateev*
- Multimorbidity in osteoarthritis** . . . . . 306  
*Elena A. Taskina, Liudmila I. Alekseeva, Natalia G. Kashevarova, Alexander M. Lila, Evgeny L. Nasonov*

## YOUNG SCIENTISTS FORUM

- ACCP-negative rheumatoid arthritis – clinical and immunological features** . . . . . 314  
*Danil A. Dibrov*

## ORIGINAL RESEARCH

- Are the goals of therapy achievable in patients with rheumatoid arthritis receiving upadacitinib in real clinical practice?** . . . . . 327  
*Vera N. Amirjanova, Andrey E. Karateev, Elena Yu. Pogozheva, Ekateina S. Filatova, Ruzana R. Samigullina, Vadim I. Mazurov, Olga N. Anoshenkova, Natalia A. Lapkina, Andrey A. Baranov, Tatiana Yu. Grineva, Alexander M. Lila, Evgeny L. Nasonov*
- Impact of tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with psoriatic arthritis. Data from the real clinical practice** . . . . . 334  
*Lyubov D. Vorobyeva, Tatiana V. Korotaeva, Elena Yu. Loginova, Yulia L. Korsakova, Elena E. Gubar, Evgeny L. Nasonov*
- Biomarkers for adult-onset Still's disease** . . . . . 341  
*Valentina Yu. Myachikova, Olga Yu. Tkachenko, Sergey V. Lapin, E. S. Kuvardin, Aleksey L. Maslyanskiy*
- Obesity and overweight phenotypes in patients with systemic lupus erythematosus based on body mass index and serum leptin levels: A pilot cross-sectional study** . . . . . 347  
*Liubov V. Kondratyeva, Tatiana V. Popkova, Tatiana A. Panafidina, Yulia N. Gorbunova*
- Antibodies to domain I  $\beta_2$ -glycoprotein 1 in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus** . . . . . 353  
*Fariza A. Cheldieva, Tatiana M. Reshetnyak, Mariya V. Cherkasova, Svetlana I. Glukhova, Alexander M. Lila, Evgeny L. Nasonov*
- Using asynchronous quantitative computed tomography for opportunistic screening of osteoporosis** . . . . . 360  
*Alexey V. Petraikin, Natalia V. Toroptsova, Oksana A. Nikitsinskaya, Sergey Yu. Kuznetsov, Lyudmila A. Nisovtsova, Ekaterina S. Akhmad, Zlata R. Artykova, Dmitry S. Semenov, Kristina A. Sergunova, Anton V. Vladzimirskyy, Sergey P. Morozov*
- Cerebrovascular reactivity depending on rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibody positivity in hypertensive patients with rheumatoid arthritis** . . . . . 369  
*Natalia V. Rebrova, Olga L. Sarkisova, Tatiana M. Ripp, Rostislav S. Karpov, Viktor F. Mordovin*
- Contributing factors of diabetes mellitus among patients with gout (results of the long-term prospective study)** . . . . . 374  
*Olga V. Zheliabina, Maxim S. Eliseev, Svetlana I. Glukhova, Evgeny L. Nasonov*

## CLINICAL OBSERVATION

- Experience of successful autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with an unfavorable prognosis of systemic scleroderma** . . . . . 381  
*Vadim I. Mazurov, Alexey L. Maslyanskiy, Kira E. Zotkina, Stanislava S. Benevolenskaya, Dmitry V. Motorin, Andrey Yu. Zaritskiy, Elizaveta A. Vasilenko, Alexey A. Vasilenko, Anna M. Titova*

## JUBILEE

- Konenkov Vladimir Iosifovich (to the 75th birthday)** . . . . . 388

## INFORMATION

- Results of the VI Eurasian Congress of Rheumatologists** . . . . . 389

# КОРОТКИЙ КУРС ЛЕЧЕНИЯ

2 мл в/м через день №10<sup>1</sup>



**УМЕНЬШАЕТ** боль уже на второй неделе применения<sup>2</sup>

**ЗАМЕДЛЯЕТ** прогрессирование остеоартрита<sup>3</sup>

**ВОССТАНАВЛИВАЕТ** уровень защитных Рg в слизистой желудка, сниженный на фоне приема НПВП<sup>4</sup>

1. Инструкция по медицинскому применению препарата. 2. Левин О.С. и др. Эффективность Алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбаишалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования // Научно-практическая ревматология. 2004; №4. 3. Алексеева Л.И., Шарпова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов // Научно-практическая ревматология. 2014; №52(2): 174-177. DOI: 14412/1995-4484-2014-174-177. 4. Дроздов В.Н. и др. Возможности снижения риска НПВП-гастропатии у больных остеоартритом // РМЖ. 2019; 12: 74-78.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РЕКЛАМА РУ П N012210/01



**БИОТЕННОС**, 115432, Москва,  
пр-т Андропова, д. 18, корп. 6,  
тел. +7(495)150-24-71

[alflutop.ru](http://alflutop.ru)  
[ЗдоровьеСуставов.рф](http://ЗдоровьеСуставов.рф)

# Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции при ревматических заболеваниях: 10-летний опыт применения в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Б.С. Белов<sup>1</sup>, Н.В. Муравьева<sup>1</sup>, Г.М. Тарасова<sup>1</sup>, М.М. Баранова<sup>1</sup>, М.С. Сергеева<sup>1</sup>, М.В. Черкасова<sup>1</sup>, Ж.Г. Верижникова<sup>1</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

## Контакты:

Белов Борис Сергеевич,  
**belovbor@yandex.ru**  
Contacts: Boris Belov,  
**belovbor@yandex.ru**

Поступила 08.04.2022

Принята 23.05.2022

В наступившем XXI веке инфекционные заболевания по-прежнему сохраняют свою значимость как в медицинском, так и в социальном плане. Данная проблема весьма актуальна для ревматологии, где коморбидные инфекции (КИ) оказывают значительное влияние как на течение основного иммуновоспалительного ревматического заболевания (ИВРЗ), так и на смертность. Одно из лидирующих мест в структуре серьезных КИ у пациентов с ИВРЗ занимают пневмонии, что является весомым аргументом в пользу вакцинации этих больных от пневмококковой инфекции. В статье представлены обобщенные данные по применению 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (ППВ-23) у пациентов с ИВРЗ, получавших стационарное и амбулаторное лечение в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в течение последних 10 лет. Показано, что вакцинация ППВ-23 у больных ИВРЗ отличается высокой профилактической эффективностью (>90%), является безопасной и не повышает риск обострения болезни. О достаточной иммуногенности вакцинации свидетельствует статистически значимое нарастание уровней пневмококковых антител в сыворотке крови и коэффициента поствакцинального ответа. Применение глюкокортикоидов (метилпреднизолона, преднизолона) не оказывает значимого влияния на эффективность, иммуногенность и безопасность вакцинации ППВ-23. Продемонстрирована возможность вакцинации ППВ-23 при любой активности процесса у больных ревматоидным артритом, системной красной волчанкой и спондилоартритами (анкилозирующий спондилит, псориазный артрит) при условии проведения адекватной противоревматической терапии. В целях отработки более четких показаний для вакцинации, определения временных интервалов для ревакцинации, оценки эффективности и безопасности новых пневмококковых вакцин, а также изучения влияния на результаты иммунизации различных антиревматических препаратов у больных ИВРЗ необходимы дальнейшие многоцентровые крупномасштабные исследования.

**Ключевые слова:** пневмококковые инфекции, пневмония, иммуновоспалительные ревматические заболевания, вакцинация, эффективность, иммуногенность, безопасность

**Для цитирования:** Белов БС, Муравьева НВ, Тарасова ГМ, Баранова ММ, Сергеева МС, Черкасова МВ, Верижникова ЖГ, Насонов ЕЛ. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции при ревматических заболеваниях: 10-летний опыт применения в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):261–266.

## PNEUMOCOCCAL VACCINATION IN RHEUMATIC DISEASES: 10 YEARS OF APPLICATION EXPERIENCE AT THE V.A. NASONOVA RESEARCH INSTITUTE OF RHEUMATOLOGY

Boris S. Belov<sup>1</sup>, Natalia V. Muravyeva<sup>1</sup>, Galina M. Tarasova<sup>1</sup>, Marina M. Baranova<sup>1</sup>, Marina S. Sergeeva<sup>1</sup>, Mariya V. Cherkasova<sup>1</sup>, Zhanna G. Verizhnikova<sup>1</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1,2</sup>

In the coming XXI century, infectious diseases still retain their importance both in medical and social terms, this problem is very relevant for rheumatology, where comorbid infections (CI) have a significant impact on both the course of the main immuno-inflammatory rheumatic disease (IIRD) and mortality. One of the leading places in the structure of serious CI in patients with IIRD is occupied by pneumonia, which is a weighty argument in favor of the vaccination of these patients from pneumococcal infection. The article presents generalized data on the use of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV-23) in patients with IIRD who received inpatient and outpatient treatment at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology for the last 10 years. It has been shown that the vaccination of PPV-23 in patients with IIRD is characterized by high preventive efficacy (>90%), is safe and does not increase the risk of exacerbation of the disease. The sufficient immunogenicity of vaccination is evidenced by a significant increase in the levels of pneumococcal antibodies in the blood serum and the coefficient of post-vaccination response. The use of glucocorticoids (methylprednisolone, prednisolone) has no significant effect on the effectiveness, immunogenicity and safety of PPV-23 vaccination. The possibility of vaccination of PPV-23 with any activity of the process in patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and spondyloarthritis (ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis) with the condition of adequate therapy has been demonstrated. In order to develop clearer indications for vaccination, to determine time intervals for revaccination, to evaluate the effectiveness and safety of new pneumococcal vaccines, as well as to study the effect on the results of immunization of various anti-rheumatic drugs in patients with IIRD, further multicenter large-scale studies are needed.

**Key words:** pneumococcal infections, pneumonia, immuno-inflammatory rheumatic diseases, vaccination, efficacy, immunogenicity, safety

**For citation:** Belov BS, Muravyeva NV, Tarasova GM, Baranova MM, Sergeeva MS, Cherkasova MV, Verizhnikova ZG, Nasonov EL. Pneumococcal vaccination in rheumatic diseases: 10 years of application experience at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):261–266 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-261-266



## Введение

В наступившем XXI веке инфекционные заболевания по-прежнему остаются актуальной социальной и медицинской проблемой. Их фактическая распространенность значительно шире официально зарегистрированной. Инфекция является одной из ведущих причин смерти в странах с различным уровнем экономического развития. В эпоху вакцин и антибиотиков контроль над этими болезнями кажется вполне реальным. Однако материалы статистики свидетельствуют о том, что в глобальном масштабе ситуация мало меняется к лучшему.

Вышеизложенное полностью относится к ревматологии, где коморбидные инфекции (КИ) оказывают значительное влияние как на течение основного ревматического заболевания, так и на смертность.

### Пневмококковые инфекции при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Пневмонии (Пн) занимают одно из лидирующих мест в структуре серьезных (т. е. требующих госпитализации или парентерального введения антибиотиков) КИ у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) [1–3]. По данным исследования, выполненного в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Пн была наиболее частой серьезной КИ и встречалась среди больных ревматоидным артритом (РА) в 62,9%, системной склеродермией – в 62,5%, системной красной волчанкой (СКВ) – в 61,9% случаев [4]. Согласно данным японских ученых, у больных РА возбудителем Пн наиболее часто является пневмококк (в 18,3% случаев), реже встречаются *Pseudomonas aeruginosa* (14,1%), *Haemophilus influenzae* (9,9%), *Mycoplasma pneumoniae* и вирус гриппа (по 8,5% каждый) [5].

По нашим данным, факторами риска развития Пн у больных РА являлись высокая активность воспалительного процесса, хронические заболевания легких, отсутствие терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и монотерапия глюкокортикоидами (ГК). При этом сочетание 1-го и 3-го факторов повышало риск развития Пн до 19,3(!). Факторами риска развития Пн у больных СКВ были высокая активность воспалительного процесса, отсутствие лечения цитотоксиками и прием ГК в дозе >20 мг/сут. в пересчете на преднизолон. Сочетание первого и второго факторов приводило к четырехкратному увеличению риска развития Пн [6].

В ходе одномоментного ретроспективного исследования, включавшего 275 пациентов со спондилоартритом (СпА), наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, 74 (27%) больных сообщили о развитии инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП) после дебюта СпА: Пн возникла у 34 пациентов, острый бронхит – у 34, Пн и острый бронхит – у 6 [7].

В последние годы проблема борьбы с КИ в ревматологии приобретает еще большую актуальность в связи с активным внедрением в клиническую практику нарастающего числа инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Подтверждение тому – публикации методических рекомендаций по вакцинации при ИВРЗ, подготовленных экспертами международных и национальных медицинских ассоциаций [8–13].

Однако основной преградой для активного внедрения этих рекомендаций является предубеждение ряда врачей относительно эффективности и (что не менее важно!) безопасности вакцинации у больных ИВРЗ. С учетом этого эксперты Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology), планируя дальнейшие исследования по указанной проблеме, одной из первоочередных задач считают создание регистров вакцинированных больных ИВРЗ с фокусом на безопасность и эффективность вакцинации.

### Применение 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины у больных ИВРЗ: собственный опыт [14–21]

В ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой накоплен 10-летний опыт применения 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (ППВ-23) у стационарных и амбулаторных пациентов с ИВРЗ. В частности, в рамках открытого проспективного сравнительного исследования у 79 больных РА в течение 12-месячного периода наблюдения после иммунизации указанной вакциной клинических и рентгенологических симптомов Пн не зарегистрировано ни в одном случае. Концентрация пневмококковых антител (АТ) через год после вакцинации более чем в 3 раза превышала исходные показатели. У больных РА, получавших различную терапию (БПВП, ГК, БПВП+ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ )), уровни иммунного ответа между собой статистически значимо не различались, но на всех этапах контроля превышали исходные более чем в 2 раза. Доля пациентов, ответивших на вакцину, статистически значимо не отличалась от таковой в контроле (61% и 70% соответственно;  $p>0,05$ ). Отмечалось статистически значимое снижение показателя по DAS28 (Disease Activity Score 28) – в среднем с 4,3 до 3,34 ( $p<0,001$ ).

Несомненно, важным представлялся вопрос о продолжительности поствакцинального эффекта, особенно с учетом того, что большинство исследований, посвященных оценке иммуногенности различных вакцин при ИВРЗ, были краткосрочными (1–3 мес.). В связи с этим настоящее исследование было продолжено. У больных РА, получающих БПВП и ГИБП, отмечалась выраженная положительная иммунная реакция на ППВ-23 – статистически значимое нарастание уровня пневмококковых АТ, сохранявшееся на протяжении 5 лет у 78% пациентов. Также выявлена корреляция уровня поствакцинальных АТ и снижения частоты респираторных инфекций после вакцинации, при этом такой связи с исходным уровнем АТ не прослеживалось. За время 5-летнего наблюдения зарегистрировано 4 случая ИНДП с хорошим и быстрым эффектом от лечения. У 67% пациентов каких-либо реакций на вакцину не наблюдалось; 33% пациентов отмечали типичные поствакцинальные реакции (боль, припухлость и гиперемия кожи в месте инъекции вакцины, субфебрилитет), полностью регрессировавшие в течение суток без дополнительного лечения. На протяжении всего периода наблюдения обострения РА, ассоциированного с вакцинацией, а также иных аутоиммунных феноменов не отмечено.

В ходе открытого несравнительного исследования с участием 75 пациентов с достоверным диагнозом СКВ после 12 мес. наблюдения доля ответивших

на ППВ-23 составила 58%. У пациентов, которые были иммунизированы на фоне ремиссии СКВ, адекватный поствакцинальный ответ обнаружен в 50% случаев, на фоне низкой активности – в 52%, на фоне средней – в 50%, на фоне высокой – в 100%. Анализ влияния ГИБП на поствакцинальный ответ показал, что применение анти-В-клеточных препаратов снижало число ответивших на иммунизацию по сравнению с таковым при отсутствии данного лечения с 68% до 43% ( $p=0,058$ ). Выявлена тенденция к преобладанию ответивших на вакцинацию среди больных, получавших ГИБП <1 года до вакцинации, а также при назначении данного лечения после иммунизации. Не было выявлено различий между пациентами, которые в период вакцинации получали ГК в дозе >10 мг/сут. ( $n=22$ ) и <10 мг/сут. ( $n=36$ ): адекватный иммунный ответ зарегистрирован в 59% и 58% случаев соответственно.

Оценка переносимости вакцинации, в том числе развития поствакцинальных реакций в первые 2–3 мес., показала, что у 33 (44%) из 75 пациентов с СКВ вакцинальные реакции отсутствовали, у 38 (50,7%) отмечались местные реакции легкой и средней степени выраженности (боль, припухлость, гиперемия кожи в месте инъекции) длительностью от 2 до 7 дней, у 1 (1,3%) – общая слабость на протяжении 1 мес., еще у 2 (2,7%) – легкая диарея в течение 1 сут. Поствакцинальные реакции были типичными и полностью обратимыми, не требовали дополнительного лечения. За время годичного наблюдения не выявлено ни одного случая обострения СКВ, непосредственно связанного с вакцинацией. Также в течение этого периода не выявлено ни одного нового аутоиммунного феномена – как лабораторного, так и клинического.

При оценке клинической эффективности в течение года после вакцинации отмечено статистически значимое уменьшение числа ИНДП по сравнению с таким же периодом до вакцинации (13,5% и 46,7% соответственно;  $p=0,0001$ ), наблюдалась тенденция к уменьшению количества эпизодов Пн, не выявлено ни одного случая вторичной Пн.

В продолжающееся открытое проспективное контролируемое исследование ППВ-23 включены 54 больных СпА. Среди них преобладали мужчины с высокой и умеренной активностью анкилозирующего спондилита (АС) и псориатического артрита. Большинство больных имели в анамнезе 2 и более случаев ИНДП. По сравнению с исходными показателями наблюдалось статистически значимое повышение концентрации АТ к пневмококковому капсульному полисахариду через 1, 3 и 12 месяцев после вакцинации ППВ-23 ( $p=0,004$ ). У 76% больных СпА переносимость вакцинации была хорошей. Реакции в месте инъекции, претерпевшие полное обратное развитие, отмечены у 13 пациентов. Положительная динамика индекса BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) свидетельствовала об отсутствии значимого негативного влияния ППВ-23 на активность заболевания. Формирования новых аутоиммунных нарушений у больных СпА и у лиц без ИВРЗ не наблюдалось. У 98% больных СпА вакцинация против пневмококковой инфекции расценена как эффективная: за время наблюдения клинических и рентгенологических симптомов Пн, а также случаев ИНДП и инфекций ЛОР-органов зарегистрировано не было. Пациенты, страдающие частыми синуситами и отитами, сообщали об отсутствии указанных инфекций после вакцинации.

## Вакцинация против пневмококковой инфекции у больных ИВРЗ: мировые данные

В настоящее время вопрос ревакцинации пациентов с РА (равно как и с другими ИВРЗ) остается открытым. Требуется ли этим больным введение дополнительной дозы пневмококковых антигенов?

В соответствии с рекомендациями Американского комитета по практике иммунизации (Advisory Committee on Immunization Practices) [22] и федеральными клиническими рекомендациями [23], вакцинацию взрослых больных, получающих иммуносупрессивную терапию, необходимо начинать с введения 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ-13), после которого не менее чем через 8 недель может быть введена ППВ-23, вторая доза ППВ-23 – через 5 лет. На наш взгляд, подобный подход к вакцинопрофилактике пневмококковых инфекций у взрослых пациентов ревматологического профиля весьма неоднозначен, он требует дальнейшего изучения и подтверждения его целесообразности в ходе соответствующих клинических исследований. В частности, остается неясным вопрос об иммуногенности пневмококковых конъюгированных вакцин у больных ИВРЗ на фоне проводимой терапии. Так, по имеющимся данным, назначение ПКВ-7 больным РА не обеспечивает должного поствакцинального ответа через 1,5 года после иммунизации. Кроме того, метотрексат (МТ), являющийся препаратом выбора для больных РА, статистически значимо снижает уровень гуморального ответа у этих пациентов после их иммунизации ПКВ-7 и ПКВ-13 [24, 25]. Голландскими учеными показано, что иФНО- $\alpha$ , являющиеся препаратами выбора из группы ГИБП для больных РА и АС, подавляют индукцию Т-зависимого иммунного ответа и таким образом блокируют путь реализации профилактического эффекта всех конъюгированных вакцин, включая ПКВ-7 и ПКВ-13. При этом Т-независимый гуморальный ответ (в т. ч. на ППВ-23) блокируется в значительно меньшей степени [26]. Отсутствие значимого ингибирующего влияния иФНО- $\alpha$  на иммуногенность ППВ-23 у больных РА подтверждено другими авторами [27]. В исследовании, выполненном в Японии, продемонстрирован статистически значимый ( $p=0,002$ ) негативный ответ на ПКВ-13 у больных РА при лечении МТ в сочетании с ингибиторами Янус-киназ, т. е. терапевтической схемой, которая применяется при умеренных или тяжелых формах болезни с неадекватным ответом на один или несколько БПВП [28]. По данным M. Bahuaud и соавт. [29], комбинированная стратегия пневмококковой вакцинации обеспечивает хорошую защиту в краткосрочной перспективе у пациентов с РА, однако протективные уровни АТ сохраняются не более двух лет и в дальнейшем снижаются до показателей ниже исходных, т. е., имевшихся до введения вакцины. При этом авторы не наблюдали более высокой эффективности ПКВ-13 по сравнению с ППВ-23. Французские исследователи показали, что последовательное применение ПКВ-13 и ППВ-23 безопасно у больных СКВ, но не дает преимуществ в иммуногенности по сравнению с таковой при назначении ППВ-23 в отдельности [30].

По мнению экспертов EULAR, вакцинацию против пневмококковой инфекции следует настоятельно рекомендовать для большинства больных ИВРЗ. В то же время, как подчеркивают авторы, «...нет оснований рекомендовать конкретную политику в отношении определенной пневмококковой вакцины на основе имеющихся данных

об эффективности, иммуногенности и безопасности. Определенную роль в принятии решения о выборе вакцины может играть ее стоимость» [8]. Таким образом, вопрос о длительности поддержания протективного эффекта пневмококковых вакцин и сроках ревакцинации у пациентов с ИВРЗ остается открытым и требует своего решения в дальнейших исследованиях. Несомненно, перспективным представляется проведение рандомизированных клинических исследований, оценивающих в долгосрочной перспективе две схемы вакцинации против пневмококковой инфекции: ППВ-23 через 8 недель после ПКВ-13 и ППВ-23 без ПКВ-13.

Результаты наших исследований и данные литературы свидетельствуют о том, что основные группы антиревматических препаратов не оказывают значимого влияния на иммуногенность ППВ-23. Тем не менее для достижения оптимального иммунного ответа у больных ИВРЗ вакцинацию следует проводить до назначения ГИБП. Эксперты EULAR считают возможным назначение вакцинации на фоне терапии как БПВП, так и иФНО- $\alpha$ . В то же время анти-В-клеточные препараты (ритуксимаб, окрелизумаб) обладают выраженным ингибирующим влиянием на концентрацию постиммунизационных АТ, поэтому больным ИВРЗ, которым планируется данная терапия, вакцинация должна быть назначена до начала лечения. Если же такое лечение уже проводится, вакцинацию необходимо выполнить как минимум через 5–6 месяцев после очередного введения анти-В-клеточного препарата, но не менее чем за 4 недели до следующего курса. В случае невозможности выполнения этих условий вакцинацию можно назначить на фоне анти-В-клеточной терапии, принимая во внимание возможный субоптимальный (недостаточный) уровень постиммунизационного ответа.

Как указывалось выше, одной из причин негативного отношения ряда врачей к вакцинации ревматологических пациентов является тот факт, что вакцины могут сыграть триггерную роль и, соответственно, стать причиной обострения основного ИВРЗ. У наших пациентов мы не наблюдали какого-либо негативного влияния пневмококковых вакцин на течение основного заболевания. Это полностью совпадает с позицией авторов швейцарских рекомендаций [31], по мнению которых, вакцинация не является триггером ни аутоиммунных воспалительных заболеваний, ни их обострений.

Основываясь на теоретических рисках обострения болезни после иммунизации у «нестабильных» больных с ИВРЗ, эксперты EULAR рекомендуют проводить вакцинацию в неактивную фазу заболевания. Однако наличие больных ИВРЗ со средней и высокой степенью активности на исходном этапе наших исследований, а также продемонстрированная статистически значимая положительная динамика индексов активности позволяют говорить о безопасности пневмококковой вакцинации, выполненной не только в неактивной стадии болезни (в соответствии с рекомендациями EULAR), но и на фоне активного воспалительного процесса. Следовательно,

на два из поставленных экспертами EULAR ключевых вопросов («Влияет ли активность болезни на эффективность вакцинации у больных ИВРЗ?» и «Влечет ли активность болезни значимые отрицательные последствия вакцинации у больных ИВРЗ?») результаты наших работ позволяют нам дать отрицательные ответы.

### Заключение

Таким образом, в соответствии с результатами исследований, выполненных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, и данными литературы в настоящее время можно сделать следующие выводы.

1. Больные СКВ/РА/СпА более склонны к инфекционным осложнениям (предупреждаемым с помощью вакцинации), которые являются результатом иммунных нарушений, обусловленных самим заболеванием и/или применяемой терапией.

2. Вакцинация ППВ-23 у больных СКВ/РА/СпА отличается высокой профилактической эффективностью, превышающей 90%.

3. Вакцинация ППВ-23 у больных СКВ/РА/СпА является безопасной и не повышает риск обострения болезни.

4. Вакцинация ППВ-23 у больных СКВ/РА/СпА представляется достаточно иммуногенной, что подтверждается значимым нарастанием уровня пневмококковых АТ в сыворотке крови.

5. Применение ГК (метилпреднизолон, преднизолон) не оказывает значимого влияния на эффективность, иммуногенность и безопасность вакцинации ППВ-23.

6. Вакцинация ППВ-23 возможна при любой активности РА/СКВ/СпА при условии проведения адекватной терапии.

7. В целях отработки более четких показаний для вакцинации, определения временных интервалов для ревакцинации, оценки эффективности и безопасности новых пневмококковых вакцин, а также изучения влияния на результаты иммунизации различных антиревматических препаратов у больных ИВРЗ необходимы дальнейшие многоцентровые крупномасштабные исследования.

### Прозрачность исследования

*Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.*

*Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», № государственного задания 1021051503137-7.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lin CH, Hung PH, Hu HY, Chen YJ, Guo HR, Hung KY. Infection-related hospitalization and risk of end-stage renal disease in patients with systemic lupus erythematosus: A nationwide population-based study. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(10):1683-1690. doi: 10.1093/ndt/gfw407

2. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: A population-based study. *Arthritis Rheum*. 2002;46(9):2287-2293. doi: 10.1002/art.10524

3. Rutherford AI, Subesinghe S, Hyrich KL, Galloway JB. Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):905-910. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212825
4. Буханова ДВ, Белов БС, Тарасова ГМ, Соловьев СК, Ананьева ЛП, Попкова ТВ, и др. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях (по данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой). *Медицинский совет*. 2019;(9):86-91. [Bukhanova DV, Belov BS, Tarasova GM, Soloviev SK, Ananyeva LP, Popkova TV, et al. Comorbid infections in rheumatic diseases (according to FSBI RIR named after V.A. Nasonova). *Medical Council*. 2019;(9):86-91 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2019-9-86-91
5. Wakabayashi A, Ishiguro T, Takaku Y, Miyahara Y, Kagiya N, Takayanagi N. Clinical characteristics and prognostic factors of pneumonia in patients with and without rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2018;13(8):e0201799. doi: 10.1371/journal.pone.0201799
6. Белов БС, Полянская МВ, Тарасова ГМ, Наумцева МС. Пневмонии при ревматических заболеваниях: современное состояние проблемы. *Consilium medicum. Приложение Неврология/Ревматология*. 2011;2:32-35. [Belov BS, Polyanskaya MV, Tarasova GM, Naumtseva MS. Pneumonia in rheumatic diseases: The current state of the problem. *Consilium medicum. Neurology/Rheumatology Suppl*. 2011;2:32-35 (In Russ.)].
7. Баранова ММ, Муравьева НВ, Белов БС, Воробьева ЛД. Инфекции нижних дыхательных путей у больных спондилоартритами (предварительные данные). *Современная ревматология*. 2022;16(S1):7-8. [Baranova MM, Muravyeva NV, Belov BS, Vorobyeva LD. Lower respiratory tract infections in patients with spondyloarthritis (preliminary data). *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(S1):7-8 (In Russ.)].
8. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882
9. Guerrini G, Franzetti F, Giacomelli R, Meroni L, Riva A, Scirè CA, et al. Italian recommendations for influenza and pneumococcal vaccination in adult patients with autoimmune rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(2):245-256. doi: 10.55563/clinexprheumatol/hj69ne
10. Lopez A, Mariette X, Bachelez H, Belot A, Bonnotte B, Nachulla E, et al. Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: A systematic review and comprehensive field synopsis. *J Autoimmun*. 2017;80:10-27. doi: 10.1016/j.jaut.2017.03.011
11. Oku K, Hamijoyo L, Kasitanon N, Li MT, Navarra S, Morand E, et al. Prevention of infective complications in systemic lupus erythematosus: A systematic literature review for the APLAR consensus statements. *Int J Rheum Dis*. 2021;24(7):880-895. doi: 10.1111/1756-185X.14125
12. Cordeiro I, Duarte AC, Ferreira JF, Gonçalves MJ, Meirinhos T, Rocha TM, et al. Recommendations for vaccination in adult patients with systemic inflammatory rheumatic diseases from the Portuguese Society of Rheumatology. *Acta Reumatol Port*. 2016;41(2):112-130.
13. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):1-26. doi: 10.1002/art.39480
14. Наумцева МС, Белов БС, Александрова ЕН, Тарасова ГМ, Новиков АА, Каратеев ДЕ, и др. Оценка иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):586-590. [Naumtseva MS, Belov BS, Aleksandrova EN, Tarasova GM, Novikov AA, Karateev DE, et al. Assessment of the immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):586-590 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-586-590
15. Наумцева МС, Белов БС, Александрова ЕН, Тарасова ГМ, Новиков АА, Каратеев ДЕ, и др. Иммуногенность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты двухлетнего наблюдения. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(6):674-680. [Naumtseva MS, Belov BS, Aleksandrova EN, Tarasova GM, Novikov AA, Karateev DE, et al. Immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: Results of a two-year follow-up study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):674-680 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-674-680
16. Буханова ДВ, Сергеева МС, Белов БС, Тарасова ГВ, Черкасова МВ, Муравьев ЮВ, и др. Иммуногенность и эффективность 23-валентной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты 5-летнего наблюдения. *Современная ревматология*. 2018;12(4):85-88. [Bukhanova DV, Sergeeva MS, Belov BS, Tarasova GM, Cherkasova MV, Muraviev YuA, et al. Immunogenicity and efficiency of a 23-valent pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: Results of a 5-year follow up study. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):85-88 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-85-88
17. Naumtseva MS, Belov BS, Tarasova GM, Alexandrova EN, Novikov AA, Cherkasova MV, et al. FRI0140. Immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal vaccine for patients with rheumatoid arthritis: Results from 1-year follow up. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(Suppl 2):478-479. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.3106
18. Тарасова ГМ, Белов БС, Черкасова МВ, Асеева ЕА, Решетняк ТМ, Попкова ТВ, и др. Безопасность и эффективность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных системной красной волчанкой. *Современная ревматология*. 2021;15(3):50-56. [Tarasova GM, Belov BS, Cherkasova MV, Aseeva EA, Reshetnyak TM, Popkova TV, et al. Safety and efficacy of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with systemic lupus erythematosus. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(3):50-56 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-3-50-56
19. Тарасова Г, Белов В, Черкасова М, Асеева Е, Решетняк Т, Коселева Н, et al. AB0309. Safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(Suppl 1):1180. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.1440
20. Баранова ММ, Муравьева НВ, Белов БС, Черкасова МВ, Верижникова ЖГ, Коротаева ТВ. Иммуногенность, безопасность и клиническая эффективность 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины у больных спондилоартритами (предварительные данные). *Антибиотики и химиотерапия*. 2022;67(1-2):39-44. [Baranova MM, Muravyeva NV, Belov BS, Cherkasova MV, Verizhnikova ZG, Korotaeva TV. Immunogenicity, safety, and clinical effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with spondyloarthritis (preliminary data). *Antibiotics and Chemotherapy*. 2022;67(1-2):39-44 (In Russ.)]. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-39-44
21. Muravyeva N, Belov B, Baranova M, Cherkasova M. POS1151. Immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(Suppl 1):854-855. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.505
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(40):816-819.

23. Чучалин АГ, Брико НИ, Авдеев СН, Белевский АС, Биличенко ТН, Демко ИВ, и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. *Пульмонология*. 2019;29(1):19-34. [Chuchalin AG, Briko NI, Avdeev SN, Belevskiy AS, Bilichenko TN, Demko IV, et al. Federal clinical guidelines on preventive vaccination against pneumococcal infections in adults. *Pulmonologiya*. 2019;29(1):19-34 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34
24. Crnkic Kapetanovic M, Saxne T, Jönsson G, Truedsson L, Geborek P. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):R171. doi: 10.1186/ar4358
25. Kapetanovic MC, Nagel J, Nordström I, Saxne T, Geborek P, Rudin A. Methotrexate reduces vaccine-specific immunoglobulin levels but not numbers of circulating antibody-producing B cells in rheumatoid arthritis after vaccination with a conjugate pneumococcal vaccine. *Vaccine*. 2017;35(6):903-908. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.12.068
26. Salinas GF, De Rycke L, Barendregt B, Paramarta JE, Hreggvidsdottir H, Cantaert T, et al. Anti-TNF treatment blocks the induction of T cell-dependent humoral responses. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):1037-1043. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201270
27. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H, et al. Opsonic and antibody responses to pneumococcal polysaccharide in rheumatoid arthritis patients receiving golimumab plus methotrexate. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(52):e2184. doi: 10.1097/MD.0000000000002184
28. Mori S, Ueki Y, Ishiwada N. Impact of Janus kinase inhibitors on antibody response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2022 Mar 26:roac029. doi: 10.1093/mr/roac029
29. Bahuaud M, Beaudouin-Bazire C, Husson M, Molto A, Launay O, Batteux F, et al. Immunogenicity and persistence of a prime-boost re-vaccination strategy for pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(6):1464-1470. doi: 10.1080/21645515.2018.1438091
30. Grabar S, Groh M, Bahuaud M, Le Guern V, Costedoat-Chalumeau N, Mathian A, et al.; VACCILUP study group. Pneumococcal vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: A multicenter placebo-controlled randomized double-blind study. *Vaccine*. 2017;35(37):4877-4885. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.094
31. Bühler S, Eperon G, Ribic C, Kyburz D, van Gompel F, Visser LG, et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14159. doi: 10.4414/smw.2015.14159

**Белов Б.С.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>  
**Муравьева Н.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4327-6720>  
**Тарасова Г.М.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9933-5350>  
**Баранова М.М.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5264-337X>  
**Сергеева М.С.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9352-9215>  
**Черкасова М.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3246-1157>  
**Верижникова Ж.Г.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4829-5210>  
**Насонов Е.Л.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

# Особенности течения и исходов COVID-19 у больных аксиальным спондилоартритом

Ш. Эрдес

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

## Контакты:

Шандор,  
123456\_57@mail.ru  
Contacts: Shandor Erdes,  
123456\_57@mail.ru

Поступила 13.04.2022

Принята 23.05.2022

Пандемия коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19, coronavirus disease 2019) является особенно сложной не только для врачей, но и для пациентов с воспалительными заболеваниями, включая спондилоартриты. За последние два года проведено большое число исследований, посвященных изучению влияния COVID-19 на пациентов с ревматическими заболеваниями, однако выводы из них не всегда однозначны. Учитывая растущее число случаев заражения COVID-19 во всем мире, существует необходимость оценки влияния отдельных заболеваний на его исходы. Результаты изучения COVID-19 при спондилоартритах ограничиваются единичными сообщениями о случаях заболевания. Более того, литература, посвященная исходам COVID-19 исключительно у пациентов с аксиальным спондилоартритом, до недавнего времени практически отсутствовала. Однако за последние несколько месяцев опубликовано два больших исследования, в общей сложности проанализировавших исходы заражения инфекцией SARS-CoV-2 более 14000 больных спондилоартритами. В статье обсуждаются результаты этих исследований, авторы которых пришли к выводу, что аксиальный спондилоартрит и проводимая при этом заболевании терапия не повышают риск заражения и не утяжеляют исходы COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, аксиальный спондилоартрит, исходы

**Для цитирования:** Эрдеc Ш. Особенности течения и исходов COVID-19 у больных аксиальным спондилоартритом. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):267–270.

## FEATURES OF THE COURSE AND OUTCOMES OF COVID-19 IN PATIENTS WITH AXIAL SPONDYLOARTHRITIS

Shandor F. Erdes

The 2019 coronavirus disease pandemic (COVID-19) is particularly challenging not only for doctors, but also for patients with inflammatory diseases, including spondyloarthritis. Although a large number of studies have been conducted over the past 2 years on the effect of COVID-19 on patients with rheumatic diseases, however, the conclusions from them are not always unambiguous. Given the growing number of cases of COVID-19 infection worldwide, there is a need to study the impact of individual diseases on its outcomes. The results of the study of COVID-19 in spondyloarthritis are limited to isolated reports of cases of the disease. Moreover, there is practically no literature devoted to the outcomes of COVID-19 exclusively in patients with axial spondyloarthritis. However, over the past few months, two large studies have been published, in total, analyzing the outcomes of infection with SARS-CoV-2 in more than 14,000 patients with spondyloarthritis. The article discusses the results of these studies, the result of which is the conclusion that the presented data should convince both patients and doctors that axial spondyloarthritis and the therapy carried out for its treatment does not increase the risk of infection and does not aggravate the outcomes of COVID-19.

**Key words:** COVID-19, axial spondyloarthritis, outcomes

**For citation:** Erdes SF. Features of the course and outcomes of COVID-19 in patients with axial spondyloarthritis.

*Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):267–270 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-267-270

С момента распространения коронавирусной болезни 2019 (COVID-19, coronavirus disease 2019) вопрос о том, есть ли у пациентов с ревматическими заболеваниями дополнительный риск возникновения COVID-19, и о связанном с ним летальном исходе вызывает беспокойство у многих ревматологов.

Первые 15 месяцев пандемии показали, что основными факторами плохих клинических исходов COVID-19 являются пожилой возраст, мужской пол и сердечно-сосудистые нарушения, а также другие сопутствующие заболевания, включая ревматические [1]. Это мнение практически не изменилось и в дальнейшем. Так, в последнем метаанализе показано, что распространенность COVID-19, а также связанная с ним потребность в госпитализации и смертность у пациентов с ревматическими заболеваниями остаются на высоком уровне, хотя подчеркиваются статистически значимые региональные различия [2].

В то же время недавно на основе анализа отечественного регистра НИИР/APP-COVID-19 и обзора соответствующей литературы было отмечено, что «В целом полученные данные не дают окончательного ответа на вопрос о взаимоотношениях между инфекцией SARS-CoV-2, развитием COVID-19, течением и исходами ИВРЗ» [3].

Однако особенностью как вышеперечисленных, так и большинства других исследований, изучающих вопросы взаимоотношения COVID-19 с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), является большая гетерогенность включенных нозологий [4–7].

Естественно, что пандемия создает значительные проблемы и вызывает опасения у пациентов с ИВРЗ, поскольку их измененная иммунная система и разнообразная иммуномодулирующая терапия теоретически могут увеличить риск или тяжесть инфекции.

По мере роста числа случаев заражения COVID-19 во всем мире расширяются и возможности изучения влияния отдельных заболеваний на исходы COVID-19 и наоборот. Причем на моноэтиологических группах проще изучать влияние ИВРЗ на исходы данного вирусного заболевания, роль различных лекарственных средств и терапевтических тактик в данном процессе.

Одним из таких заболеваний является аксиальный спондилоартрит (аксСПА). Данные по исходам COVID-19 при аксСПА до последнего времени ограничивались в основном сообщениями об единичных случаях заболевания после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 [8–10], а литература, посвященная COVID-19 исключительно у пациентов с аксСПА, до последнего времени практически отсутствовала, кроме единичных писем в редакцию [11].

Однако буквально за первые месяцы 2022 года появились две обширные статьи [12, 13], анализирующие взаимоотношение аксСПА с COVID-19.

Первая из них [12] опубликована в феврале 2022 г. и подготовлена в основном учеными из США. Методологически исследование являлось интернет-опросом. Опросник распространили среди примерно 40 000 больных, зарегистрированных в Ассоциации спондилита Америки (SAA, Spondylitis Association of America), которым диагноз устанавливали клиницисты. Дополнительный опрос проводился на основе списков, предоставленных Международной федерацией аксСПА (ASIF, Axial Spondyloarthritis International Federation). На вопросы опросника ответили 4723 больных спондилоартритом (СПА) и 450 живущих с ними совместно лиц. 3289 пациентов предоставили данные в динамике. Среди ответивших 63% были женского пола, а средний возраст респондентов составил 54 года. 83,5% больных имели анкилозирующий спондилит (АС), 7,0% – нерентгенологический аксСПА, остальные – псориазический артрит, артрит при воспалительных заболеваниях кишечника или недифференцированный СПА. COVID-19 имелся у 19,6% больных, еще 384 считали себя инфицированными SARS-CoV-2, однако ПЦР-тест был положительным только у 295 из них. Отношение частоты случаев (IRR, incident rate ratio) COVID-19 при СПА рассчитывали исходя из количества месяцев воздействия на пациента и сравнивали со всем населением США с поправкой на возраст и пол. В результате IRR для больных СПА составило 1,16 (диапазон 1,00–1,36;  $p=0,06$ ), т. е. COVID-19 среди них встречался несколько чаще, чем в общей популяции. Этот же показатель для проживающих совместно

с больными лиц составил 1,14 ( $p=0,81$ ). Как предположили авторы публикации, такое небольшое увеличение заболеваемости COVID-19 у больных СПА может быть вызвано рядом факторов, таких как большая вероятность пройти тестирование на COVID-19 у данной категории населения или повышенная восприимчивость из-за лекарственной терапии. Нельзя исключить также систематическую ошибку, связанную с большей вероятностью заполнения опросника пациентами, имеющими COVID-19. Лекарства, которые использовались во время последнего обследования, представлены в сводной таблице 1 вместе с частотой и тяжестью COVID-19 у опрошенных больных.

Значения BASDAI были выше во всех группах, получавших лекарства, по сравнению с группой, в которой фармакотерапия не проводилась. Причем активность по индексу BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) была максимальной в группе принимавших глюкокортикоиды или ингибиторы янус-киназ, а наименьшей – при использовании ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ).

Представленные в статье результаты позволили сделать заключение, что ни один из методов лечения, по-видимому, не влияет на вероятность развития COVID-19 или субъективную оценку его тяжести. Правда, вероятность развития COVID-19 на фоне лечения СПА ингибиторами янус-киназ возрастает практически в 2 раза, а на фоне лечения сульфасалазином – в 1,5 раза, но эти различия не достигали статистической значимости. В то же время некоторые классы лекарств, такие как противомаларийные препараты и ингибиторы янус-киназ, редко использовались респондентами, поэтому полученный результат может быть искажен ограниченным размером выборки. Следует отметить, что Глобальный ревматологический альянс (Global Rheumatology Alliance) [14] и раньше сообщал о том, что применение сульфасалазина связано с повышенным риском смерти от COVID-19, сопоставимым с риском, ассоциированным с применением ритуксимаба. Однако эти данные не нашли своего подтверждения в исследованной группе больных СПА.

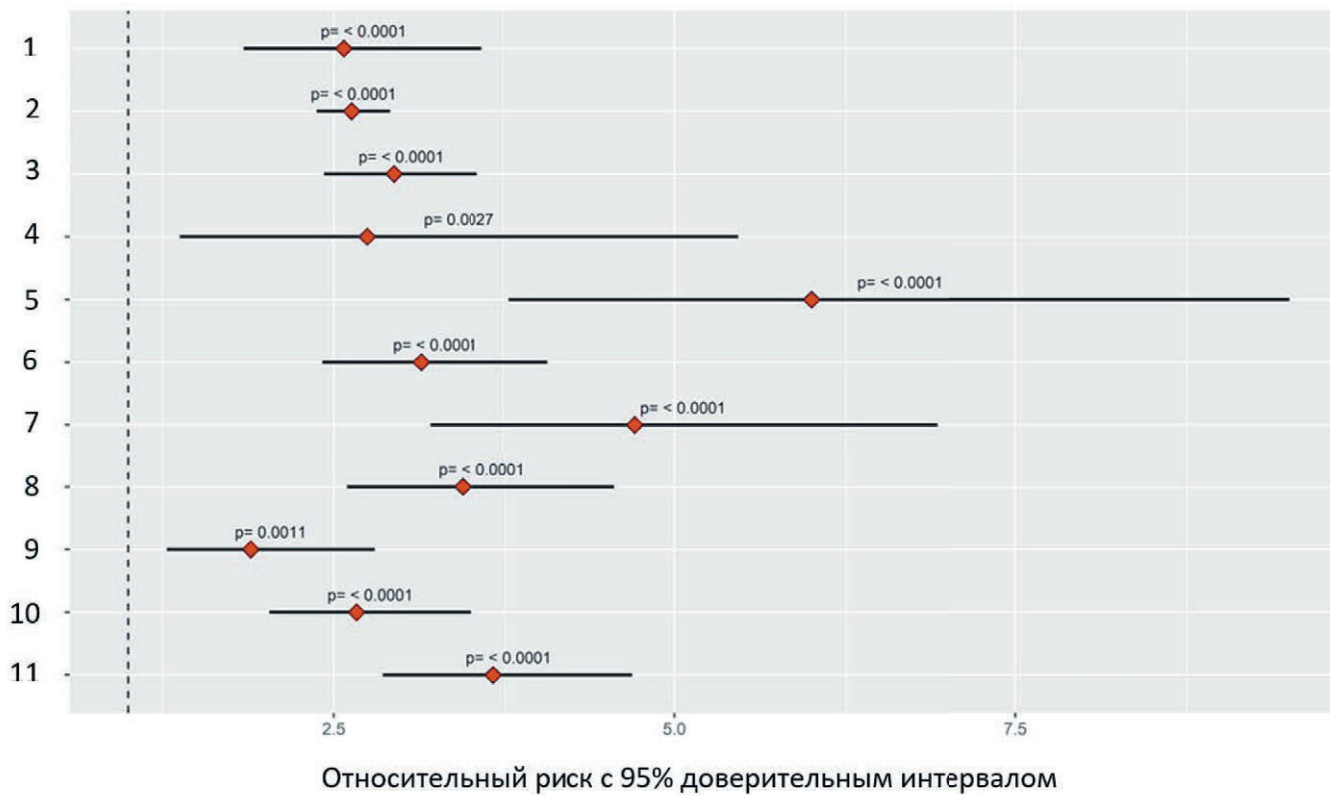
По материалам данной работы было сделано заключение, что *пациенты со СПА не подвергаются статистически значимо повышенному риску заражения COVID-19, и лечение СПА этот риск существенно не увеличивает.*

Однако представленное заключение, наверное, все же не столь однозначно. После проведенного дополнительного статистического анализа опубликованных в анализируемой

**Таблица 1.** Связь лекарственной терапии с числом больных СПА, имевших COVID-19, и его тяжестью

Лечение	Число больных	BASDAI, M	Число случаев COVID-19	RR <sup>#</sup>	Тяжесть COVID-19 <sup>##</sup> , M
Без медикаментов	328	4,08	14	1,00	4,14
Сульфасалазин	454	4,61	31	1,53	4,45
Антималарийные	152	5,33	5	0,74	5,40
Метотрексат	568	5,26	31	1,17	5,19
иФНО- $\alpha$	2276	4,35	135	1,26	4,75
иИЛ17	449	5,26	27	1,25	4,44
Кортикостероиды	362	5,92	12	0,73	5,18
Ингибиторы янус-киназ	71	5,70	6	1,89	6,20
НПВП	2525	4,84	155	1,37	4,72

**Примечание:** BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; RR – отношение рисков (risk ratio); <sup>#</sup> – RR рассчитывается по отношению к пациентам без лечения; <sup>##</sup> – средняя оценка тяжести COVID-19 больным по числовой рейтинговой шкале от 1 (минимальная) до 10 (максимально тяжелая); иФНО- $\alpha$  – ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$ ; иИЛ17 – ингибиторы интерлейкина 17; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты



**Рис. 1.** Относительный риск исходов COVID-19 у больных аксСПА, получавших нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) до заражения SARS-CoV-2 по сравнению с больными, не получавшими такое лечение: 1 – смертность; 2 – госпитализация; 3 – острая почечная патология; 4 – почечная заместительная терапия; 5 – острый респираторный дистресс синдром; 6 – реанимационные мероприятия; 7 – механическая вентиляция; 8 – тяжелый COVID-19 (смерть + вентиляция); 9 – инсульт; 10 – венозная эмболия и тромбоз; 11 – вторичный сепсис

статье данных оказалось, что коэффициент ранговой корреляции Спирмена между BASDAI и тяжестью COVID-19 составляет 0,71 ( $p < 0,05$ ) с вероятностью развития инфекции  $RR = -0,23$  ( $p > 0,05$ ), на фоне отрицательной, но статистически не значимой корреляции ( $r = -0,61$ ) с числом случаев. Такой результат наводит на мысль, что либо тяжесть предшествовавшего опросу COVID-19 влияет на последующую активность СПА, либо пациенты с более тяжелым течением СПА хуже переносят COVID-19.

Вторая публикация по данной теме [13] основывается на анализе данных многоцентровой исследовательской интернет-сети TriNetX, которая аккумулирует электронную информацию из нескольких центров по всей территории США. Для анализа были отобраны 9766 пациентов с аксСПА, включая больных АС ( $n = 924$ ) и нерентгенологическим СПА ( $n = 8842$ ), у которых развился COVID-19 с 20 января 2020 г. по 30 апреля 2021 г. Для сравнения была отобрана группа больных COVID-19 без аксСПА или других форм воспалительных артритов. Контрольная группа, использованная для парного сравнения, не отличалась от основной по численности, демографическим параметрам и показателям коморбидности.

Результаты анализа показали, что по сравнению с контрольной группой пациенты с аксСПА имели более низкий относительный риск (ОР) смертности (ОР=0,71; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 0,60–0,84;  $p < 0,0001$ ), частоту тяжелых форм COVID-19 (ОР=0,79; 95% ДИ: 0,69–0,91;  $p = 0,0007$ ), госпитализаций (ОР=0,87;

95% ДИ: 0,83–0,92;  $p < 0,0001$ ) и острых почечных поражений (ОР=0,90; 95% ДИ: 0,82–0,997;  $p = 0,044$ ). Только риск венозных тромбозов был несколько выше у пациентов с аксСПА (ОР=1,22; 95% ДИ: 1,04–1,43;  $p = 0,016$ ). При сравнении этих показателей у больных АС и нерентгенологическим СПА отмечалось различие только по числу госпитализаций (ОР для АС – 1,457; 95% ДИ: 1,03–2,06;  $p = 0,0318$ ).

Также было показано, что у мужчин были худшие результаты, чем у женщин, по большинству анализируемых исходов COVID-19 (смертность, госпитализация, острая почечная патология, почечная заместительная терапия, острый респираторный дистресс-синдром, реанимационные мероприятия, механическая вентиляция и вторичный сепсис), а чернокожие больные имели худшие результаты по всем параметрам, за исключением смертности и потребности в почечной заместительной терапии, по сравнению с белыми пациентами.

Кроме того, при анализе влияния использования иФНО- $\alpha$  как минимум в течение 1 года до заражения SARS-CoV-2 оказалось, что данный вид терапии практически никак не влиял на исходы COVID-19, в то время как использование нестероидных противовоспалительных препаратов (в течение 3 и более месяцев до заражения) ухудшало все анализируемые показатели (рис. 1).

Соответственно, было сделано заключение о том, что пациенты с аксСПА подвержены более низкому риску смертности, заболеваемости, госпитализации, развитию



острой почечной патологии или тяжелой формы COVID-19 (совокупность смертности и искусственной вентиляции легких), чем общая популяция со сходными демографическими показателями и коморбидностью. Не было различий по частоте заместительной почечной терапии, интенсивной терапии, искусственной вентиляции легких, цереброваскулярного инфаркта или вторичного сепсиса.

Таким образом, опубликованные последние данные по исходам COVID-19 у больных акСПА, полученные на основании анализа больших клинических баз, показывают, что они более благополучны, чем в сравнимой по возрасту и коморбидности общей популяции. Дискутируемая роль разных методов лечения вновь подтвердила, что терапия иФНО- $\alpha$  не увеличивает риск [4, 15] утяжеления исходов COVID-19. В то же время, по представленным выше данным, отношение к НПВП, вероятно, должно быть более осторожным, ведь ранее эти препараты рассматривались практически как «COVID-19-нейтральные» [16].

Представленные данные должны убедить как пациентов, так и врачей в том, что акСПА и терапия иФНО- $\alpha$  значительно не повышает риск заражения и не утяжеляет исходы COVID-19 за исключением риска венозных тромбозов. Вероятность худших исходов в группе акСПА повышается среди мужчин-представителей негроидной расы и пациентов, принимающих НПВП. Полученные данные, несомненно, нуждаются в подтверждении и дальнейшем изучении в ходе проспективных исследований.

#### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. Н. Насоновой», № государственного задания 1021051503111-9.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schreiber K, Hendricks O. First data on COVID-19 morbidity and mortality in patients with rheumatic disease from South Korea. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(10):e673-e675. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00213-7
- Wang F, Ma Y, Xu S, Liu H, Chen Y, Yang H, et al. Prevalence and risk of COVID-19 in patients with rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2022;41(7):2213-2223. doi: 10.1007/s10067-022-06087-1
- Насонов ЕЛ, Белов БС, Лила АМ, Аронова ЕС, Гриднева ГИ, Кудрявцева АВ, и др. Течение и исходы COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: предварительные данные регистра НИИР/APP-COVID-19 и обзор литературы. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(6):666-675. [Nasonov EL, Belov BS, Lila AM, Aronova ES, Gridneva GI, Kudryavtseva AV, et al. Course and outcomes of COVID-19 in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases: Preliminary data from the NIIR/APP-COVID-19 registry and literature review. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(6):666-675 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-666-675
- Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: Data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(7):859-866. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871
- Jorge A, D'Silva KM, Cohen A, Wallace ZS, McCormick N, Zhang Y, et al. Temporal trends in severe COVID-19 outcomes in patients with rheumatic disease: A cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(2):e131-e137. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30422-7
- D'Silva KM, Jorge A, Cohen A, McCormick N, Zhang Y, Wallace ZS, et al. COVID-19 outcomes in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases compared to the general population: A US multicenter, comparative cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(6):914-920. doi: 10.1002/art.41619
- Nørgård BM, Zegers FD, Nielsen J, Kjeldsen J. Post COVID-19 hospitalizations in patients with chronic inflammatory diseases – A nationwide cohort study. *J Autoimmun.* 2021;125:102739. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102739
- El Hasbani G, Jawad A, Uthman I. Axial and peripheral spondyloarthritis triggered by SARS-CoV-2 infection: A report of two cases. *Reumatismo.* 2021;73(1):59-63. doi: 10.4081/reumatismo.2021.1374
- Saikali W, Gharib S. The first non-radiographic axial spondyloarthritis with COVID-19. *Immun Inflamm Dis.* 2021;9(3):628-631. doi: 10.1002/iid3.448
- Румянцева ДГ, Урумова ММ, Эрдес ШФ. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 как триггер развития симптомов анкилозирующего спондилита. Клиническое наблюдение. *Терапевтический архив.* 2021;93(5):609-612. [Rumiantseva DG, Urumova MM, Erdes SF. New coronavirus infection COVID-19 as a trigger for the development of symptoms of ankylosing spondylitis. Case report. *Terapevticheskii arkhiv.* 2021;93(5):609-612 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2021.05.200793
- Rosenbaum JT, Hamilton H, Choi D, Weisman MH, Reveille JD, Winthrop KL. Biologics, spondylitis and COVID-19. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(12):1663-1665. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217941
- Rosenbaum JT, Weisman MH, Hamilton H, Shafer C, Aslanyan E, Howard RA, et al. The interplay between COVID-19 and spondyloarthritis or its treatment. *J Rheumatol.* 2022;49(2):225-229. doi: 10.3899/jrheum.210742
- Raiker R, Pakhchanian H, Kavachandha C, Gupta L, Kardeş S, Ahmed S. Axial spondyloarthritis may protect against poor outcomes in COVID-19: Propensity score matched analysis of 9766 patients from a nationwide multi-centric research network. *Clin Rheumatol.* 2022;41(3):721-730. doi: 10.1007/s10067-021-05979-y
- Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW, Ljung L, et al. COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(7):930-942. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219498
- Başlılar S, Pehlivan O. Evaluation of factors affecting the frequency and clinical course of COVID-19 in patients using anti-TNF-alpha agents. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2021;67(9):1286-1292. doi: 10.1590/1806-9282.20210568
- Wong AY, MacKenna B, Morton CE, Schultze A, Walker AJ, Bhaskaran K, et al.; OpenSAFELY Collaborative. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of death from COVID-19: An OpenSAFELY cohort analysis based on two cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(7):943-951. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219517

Эрдес Ш. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>

# Аутоантитела при коронавирусной инфекции (COVID-19): клиническое наблюдение

Т.И. Каленчиц<sup>1</sup>, С.Л. Кабак<sup>1</sup>, И.В. Корневская<sup>2</sup>

<sup>1</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет» 220116, Республика Беларусь, Минск, проспект Дзержинского, 83  
<sup>2</sup>УЗ «6-я городская клиническая больница» 220037, Республика Беларусь, Минск, Уральская ул., 5

<sup>1</sup>Belarussian State Medical University 220116, Republic of Belarus, Minsk, Dzerzhinskogo avenue, 83  
<sup>2</sup>6th City Clinical Hospital 220037, Republic of Belarus, Minsk, Uralskaya str., 5

## Контакты:

Кабак Сергей Львович,  
kabakmorph@gmail.com  
Contacts: Sergey Kabak,  
kabakmorph@gmail.com

Поступила 21.03.2022  
Принята: 23.05.2022

В статье представлен клинический случай COVID-19 пневмонии у пациента, имевшего лабораторные признаки цитокинового шторма (многократное превышение референсных значений С-реактивного белка, ферритина и D-димера) в сочетании с повышением уровня аутоантител (антифосфолипидных антител (аФЛ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду). При этом использование компьютерной томографии с контрастированием и ультразвукового исследования не позволило визуализировать присутствие тромбов в ветвях легочных артерий и венах нижних конечностей. Через 3 месяца после завершения стационарного лечения у пациента сохранялось повышение уровня аФЛ и D-димера. В статье обсуждается вопрос о возможной связи инфицирования вирусом SARS-CoV-2 с аутоиммунными заболеваниями.

**Ключевые слова:** COVID-19, аутоиммунные болезни, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, антитела к кардиолипину, антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину

**Для цитирования:** Каленчиц ТИ, Кабак СЛ, Корневская ИВ. Аутоантитела при коронавирусной инфекции (COVID-19): клиническое наблюдение. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):271–275.

## AUTOANTIBODIES AND SARS-COV-2 INFECTION: A CASE REPORT

Tamara I. Kalenchic<sup>1</sup>, Sergey L. Kabak<sup>1</sup>, Inna V. Korenevskaya<sup>2</sup>

The article describes a COVID-19 patient with several biomarkers of systemic cytokine storm (including multiple excess over the reference values of C-reactive protein, ferritin and D-dimer) and increased level of autoantibodies (aPL and anti-CCP). At the same time contrast-enhanced CT and US failed to detect pulmonary embolism or lower limb deep vein thrombosis. Three months after discharge from the hospital, a high level of antiphospholipid antibodies and D-dimer remained. The relationship between infection with SARS-CoV-2 and autoimmunity has been discussed.

**Key words:** COVID-19, autoimmune diseases, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-cardiolipin antibodies, anti- $\beta$ (2)-glycoprotein antibodies

**For citation:** Kalenchic TI, Kabak SK, Korenevskaya IV. Autoantibodies and SARS-CoV-2 infection: A case report. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):271–275 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-271-275

Коронавирусная инфекция (COVID-19) имеет широкий спектр клинических проявлений, в том числе сходных с аутоиммунными болезнями. Однако на сегодняшний день опубликовано сравнительно небольшое количество работ, демонстрирующих присутствие аутоантител у пациентов, инфицированных вирусом SARS CoV-2 [1].

В 2020 г. Y. Zhou и соавт. [2] впервые обнаружили антитела к ядерным антигенам у 20 пациентов с COVID-19. Все они имели тяжелое течение болезни или находились в критическом состоянии. В ряде публикаций у больных COVID-19 описано также присутствие антифосфолипидных антител (аФЛ), к которым относятся антитела к кардиолипину,  $\beta$ 2-гликопротеину 1, фосфатидил-протромбину и волчаночный антикоагулянт [3]. Частота выявления аФЛ в разных сериях случаев варьирует от 24 до 57%. Положительные результаты теста на волчаночный антикоагулянт в сочетании с пролонгированным активированным частичным тромбопластиновым временем (АЧТВ) выявлялись у 91% пациентов с COVID-19 [4]. Считается, что наличие аФЛ способствует развитию антифосфолипидного синдрома (АФС), характеризующегося быстро развивающимися полиорганными тромбозами [5].

Вместе с тем F. Galeano-Valle и соавт. [6] обнаружили аФЛ только у 8,3% больных COVID-19 с венозной тромбоэмболией, что дало им основание предположить, что эти антитела не участвуют в патогенезе тромбозов при тяжелой COVID-19 пневмонии. Ю.С. Полушин и соавт. [7] выявили умеренное повышение уровня аФЛ у 20% пациентов, в основном за счет IgA- и IgM-антител к  $\beta$ 2-гликопротеину 1 и IgM-антител к кардиолипину. При этом авторы также делают заключение, что катастрофический АФС не является обязательным состоянием при тяжелом течении COVID-19.

В литературе описаны единичные случаи обнаружения у пациентов с коронавирусной инфекцией антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), который является высокоспецифичным маркером ревматоидного артрита (РА). Через 3 недели после положительного ПЦР-теста на РНК вируса SARS-CoV-2 S.H. Chang и соавт. [8] зарегистрировали присутствие АЦЦП у 1 из 47 пациентов (2,1%). По данным Н. Lingel и соавт. [9], высокий уровень АЦЦП выявляется только у реконвалесцентов через 4–8 месяцев после инфицирования SARS-CoV-2. Вместе с тем у 59 из 61 пациента с COVID-19 через 5 недель не было обнаружено повышения

концентрации АЦЦП [10]. Исключение составили 2 человека, у которых ранее был диагностирован РА.

В статье приводится клинический случай выявления аутоантител (АЦЦП и аФЛ) у пациента с COVID-19 пневмонией, а также обсуждается вопрос о возможной связи между инфицированием вирусом SARS-CoV-2 и аутоиммунными заболеваниями (РА и АФС).

### Клиническое наблюдение

Пациент К., 71 год, находился на стационарном лечении в пульмонологическом отделении 6-й городской клинической больницы г. Минска с 04.10.2021 по 14.10.2021 с диагнозом: COVID-19 инфекция (подтвержденная ПЦР-анализом на РНК SARS-CoV-2), затяжное течение. Двухсторонняя полисегментарная интерстициальная пневмония средней степени тяжести. Сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца; кардиосклероз; хроническая сердечная недостаточность, функциональный класс I (Н1). Атеросклероз аорты. Гиперплазия предстательной железы. Желчнокаменная болезнь: камни желчного пузыря. Узловой нетоксический зоб. Против COVID-19 инфекции не вакцинировался.

Диагноз COVID-19 пневмонии подтвержден данными компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), при проведении которой были выявлены множественные участки уплотнения легочной ткани по типу матового стекла; площадь поражения составила 20–30% (рис. 1).

Медикаментозное лечение: калия хлорид с глюкозой; гепарин натрия; аскорбиновая кислота; пантопрозол; ацетицистеин; O<sub>2</sub>-терапия; дексаметазона натрия фосфат.

Повторно пациент поступил в терапевтическое отделение клиники через 1 месяц после предшествующего стационарного лечения с жалобами на общую слабость, сухой редкий

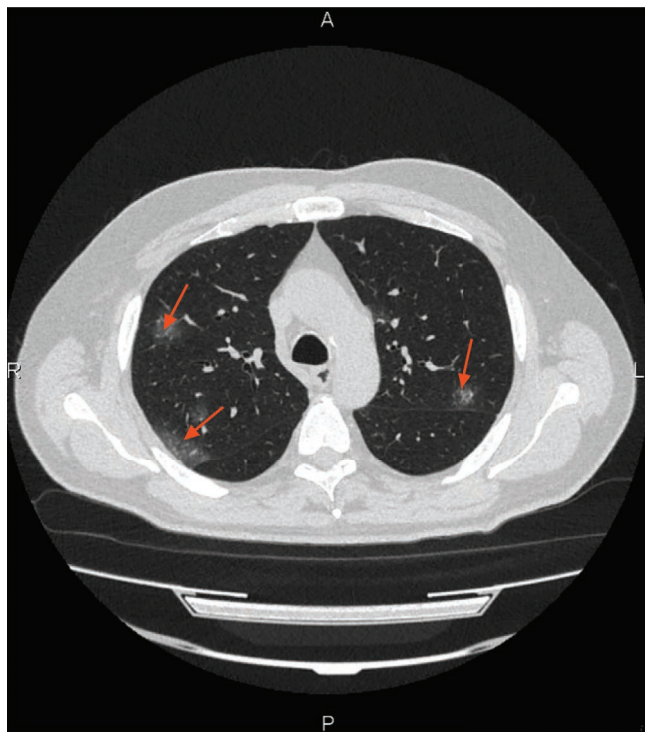


Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки: на аксиальном срезе видны участки уплотнения легочной ткани по типу матового стекла (стрелки)

кашель, озноб, повышение температуры тела до 38,5°C, которое не удавалось адекватно контролировать с помощью медикаментозной терапии. Насыщение крови кислородом (SPO<sub>2</sub>) при дыхании атмосферным воздухом – 95%; ЧД – 18/мин; пульс – 102 уд./мин. Индекс массы тела – 24,7 кг/м<sup>2</sup>. При поступлении был зарегистрирован положительный результат экспресс-теста на антиген COVID-19, а также присутствие в крови IgM- и IgG-антител к SARS-CoV-2.

Динамика лабораторных показателей представлена в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Результаты лабораторных анализов во время первой и повторной госпитализации пациента К.

Показатели	Результаты		Референсные значения
	Первая госпитализация (04-14.10.2021)	Повторная госпитализация (14.11.2021 - 07.12.2021)	
<i>Биохимический анализ крови</i>			
– С-реактивный белок, мг/л	38,43	101,39	0–6
– ферритин, нг/мл	725,88	1818,7	30–300
<i>Гемостазиограмма</i>			
– АЧТВ, с	34,8	54,6	24–37
– фибриноген А, г/л	5,92	5,27	2,5–4,74
– D-димер, нг/мл	165	4580	0–250
<i>Волчаночный антикоагулянт, у. е.</i>			
– LAC Screen		1,52	0,8–1,2
– LAC Confirm		1,26	1,2–1,5 (слабо положительный результат)
<i>Общий анализ крови</i>			
– СОЭ по Вестергрену, мм/ч	37	41	0–20
– лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	7,52	8,42	4–9
– лимфоциты, %	18	46	19–39
– моноциты, %	11	5	2–11
– сегментоядерные нейтрофилы, %	75	66	47–67
– палочкоядерные нейтрофилы, %	6	3	1–6
Прокальцитонин, нг/мл	0,11	0,13	0–0,5
Ревматоидный фактор, МЕ		23,5	0–20

**Примечание:** приведены максимальные значения показателей в соответствующие периоды пребывания в стационаре; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; LAC – волчаночный антикоагулянт (lupus anticoagulant); СОЭ – скорость оседания эритроцитов

Данные КТ ОГК с контрастированием (через 1,5 месяца после начала заболевания): картина двухстороннего воспалительного процесса в стадии неполного разрешения. Сохранились участки уплотнения легочной ткани по типу матового стекла и фиброзные (фиброзоподобные) тяжи. Процент поражения легочной ткани – 15–20%. Обнаружены следы жидкости в плевральной полости. Данных о нарушении контрастирования ветвей легочных артерий не выявлено.

При рентгенографии коленных суставов и суставов кистей в прямой проекции признаков нарушения целостности костных структур не обнаружено, контурность суставных поверхностей не нарушена.

При ультразвуковом исследовании установлено, что глубокие и поверхностные вены нижних конечностей проходимы и полностью сжимаемы датчиком.

Получены отрицательные результаты тестов на вирусные инфекции (грипп H1N1 и парагрипп). Исследование проводилось трижды иммунофлуоресцентным методом в соскобах со слизистой оболочки задней стенки глотки, перешейка зева и полости носа.

**Таблица 2.** Данные иммуноферментного анализа крови

Показатели	Результаты			Референсные значения
	22.11.2021	05.12.2021	04.03.2022	
Антитела к ядерным антигенам, Ед/мл	0,4	0,4	–	0 – 10
АЦЦП, Ед/мл	891,8	107,8	15,9	0 – 20
Антитела к миелопероксидазе, Ед/мл	–	2,6	–	0 – 5
Антитела к протеиназе 3, Ед/мл	–	2,4	–	0 – 5
Антитела к цитоплазме нейтрофилов (ANCA-скрининг), у. е.	0,9	0,7	–	0 – 1
Антитела к кардиолипину				
– IgM-антитела, MPL-Ед/мл	85	–	17,8	0 – 7
– IgG-антитела, GPL-Ед/мл	125	–	125	0 – 10
Антитела к β2-гликопротеину				
– IgM-антитела, Ед/мл	110	–	41,3	> 8 (положительный)
– IgG-антитела, Ед/мл	11	–	3,4	0 – 5
Австралийский антиген (HBsAg)	Отрицат.	–	–	

**Примечание:** АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированому пептиду

В качестве медикаментозного лечения (в том числе по поводу сопутствующей патологии) использовались гепарин натрия, надропарин кальция, фосфат осельтамивира, омепразол, лактобактерии, пантопрозол, ривароксабан, дексаметазона натрия фосфат, ацетилсалициловая кислота, ципрофлоксацин и тамсулозина гидрохлорид.

Данные иммуноферментного анализа крови через 3 месяца после выписки из стационара (4.03.2022) представлены в таблице 2. Через 3 месяца после выписки из стационара выявлены повышенные уровни D-димера (400 нг/мл) и волчаночного антикоагулянта (LAC-Screen – 2,04). Другие показатели гемостазиограммы были в пределах референсных значений. Пациент не предъявлял никаких жалоб на состояние своего здоровья.

### Обсуждение

По данным К.А. Walsh и соавт. [11], которые проанализировали 113 исследований, выполненных в 17 странах, вирусная нагрузка SARS-CoV-2 в образцах, взятых из верхних дыхательных путей, обычно достигает пика одновременно или через несколько дней после появления симптомов, а становится неопределяемой примерно через 1–3 недели после этого. У описанного в статье пациента присутствие РНК

вируса SARS-CoV-2 в мазке со слизистой оболочки верхних дыхательных путей, а также положительный тест на антиген коронавируса COVID-19 регистрировались на протяжении 1,5 месяцев. Еще одной особенностью клинического течения болезни была ее двухфазность. При первой госпитализации отмечались типичные клинико-рентгенологические симптомы COVID-19 пневмонии средней тяжести течения. Маркеры воспаления и коагулопатии были умеренно повышены. Ухудшение состояния, послужившее основанием для повторной госпитализации, наступило через 1,5 месяца после появления симптомов COVID-19. На фоне общей слабости, сухого кашля, озноба и повышения температуры тела появились лабораторные маркеры «цитокинового шторма» (многократное превышение референсных значений для С-реактивного белка, ферритина и D-димера), а также были выявлены аутоантитела. Двухстадийность типична для течения инфекции SARS-CoV-2 [1]. Первая стадия включает репликацию вируса с формированием естественного иммунного ответа и обычно связана со слабо выраженными симптомами [12]. На второй стадии возникает адаптивный иммунный ответ, который сопровождается увеличением количества циркулирующих в крови цитокинов и повреждением тканей.

С одной стороны, люди с ослабленным иммунитетом, включая пациентов с аутоиммунными заболеваниями, имеют повышенный риск инфицирования, в том числе вирусом SARS-CoV-2 [13]. С другой стороны, согласно современным представлениям, у генетически предрасположенных индивидуумов (например, с семейным анамнезом одной или нескольких аутоиммунных болезней) различные вирусные инфекции, включая SARS-CoV-2, могут индуцировать нарушение иммунологической толерантности к собственным антигенам (аутоантигенам), ведущее к развитию аутоиммунной патологии [14]. Установлено, что носительство полиморфизмов (мутаций) ряда генов ассоциируется как с тяжестью COVID-19, так и с риском развития иммуновоспалительных ревматических заболеваний. В частности, по мнению А. Tripathy и соавт. [15], у генетически предрасположенных пациентов после заражения SARS-CoV-2 имеется высокий риск развития РА. Вместе с тем V.F.A.M. Derksen и соавт. [10] считают, что появление клинических симптомов РА после COVID-19 следует рассматривать скорее как совпадение, чем как связанные события.

У описанного нами пациента через 48 дней после начала заболевания были выявлены АЦЦП. Однако при этом отсутствовали видимые изменения на рентгенограммах коленных суставов и суставов кистей, а скорость оседания эритроцитов и уровень ревматоидного фактора незначительно превышали референсные значения. Через 4 месяца от начала заболевания уровень АЦЦП у пациента нормализовался. Следует также отметить, что в настоящее время специфичность АЦЦП для выявления РА ставится под сомнение, в связи с тем, что эти антитела выявляются также при ряде инфекционных заболеваний, например, при туберкулезе – в 37% случаев [16].

У пациента при повторной госпитализации были выявлены лабораторные признаки, подтверждающие наличие коронавирус-индуцированной коагулопатии (увеличение концентрации фибриногена А, D-димера, аФЛ, а также удлинение АЧТВ). COVID-19-ассоции-

<sup>1</sup> На протяжении месяца до повторной госпитализации пациент не принимал антикоагулянты.

рованная коагулопатия характеризуется тремя частично перекрещивающимися патологическими проявлениями – венозным и артериальным тромбозом, а также внутрисосудистым микротромбозом [14]. В большинстве случаев тромбозомболические события происходят во время активной фазы болезни: например, ишемический инсульт диагностируется обычно через 8–24 дня после появления симптомов коронавирусной болезни [17]. В описанном нами случае при наличии лабораторных признаков коагулопатии, включая высокую концентрацию аФЛ, тромбозов в ветвях легочной артерии и венах нижних конечностей во время пребывания пациента в стационаре не обнаружено. Вместе с тем следует иметь в виду, что в литературе описаны случаи возникновения тромбозомболических событий через 15–20 дней после достижения ремиссии заболевания [18]. В представленном нами клиническом случае через 3 месяца после выписки из стационара пациент не предъявлял жалоб, которые можно было бы связывать с тромбообразованием.

Определенную роль в патогенезе коагулопатии при вирусной инфекции играет гиперпродукция аФЛ. У. Zhang и соавт. [19] у 3 пациентов с COVID-19 и тромботическими осложнениями, проявившимися тромбозами артерий конечностей, ишемическими инсультами, возникшими на 3-й, 10-й и 18-й дни заболевания, обнаружили антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину I. При обследовании 56 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 у 25 (45%) из них выявлен волчаночный антикоагулянт, в то время как антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину и антикардиолипидные антитела обнаружены только в 5 (10%) случаях [20]. Вместе с тем, по данным С. Mendoza-Pinto и соавт. [21], аФЛ выявляются у 1–5% здоровых молодых людей и у 50% пожилых лиц с хроническими заболеваниями, а М.О. Borghi и соавт. [22] считают, что у пациентов с COVID-19 повышение концентрации этих антител вообще не вызывает серьезных тромботических событий, т. к. они имеют эпигенетическую специфичность, отличную от специфичности аФЛ

при АФС. Авторы также отмечают, что лабораторные тесты, например, тест на волчаночный антикоагулянт, чувствительны к повышенному уровню С-реактивного белка. Кроме того, частота выявления аФЛ в крови возрастает при некоторых воспалительных, аутоиммунных и инфекционных заболеваниях (включая вирусные и бактериальные инфекции), злокачественных новообразованиях, а также на фоне приема ряда лекарственных препаратов, таких как пероральные контрацептивы, психотропные средства и др. [23]. При этом аФЛ, индуцированные инфекцией, как правило, не связаны с развитием тромбозов.

### Заключение

Особенностями описанного клинического случая коронавирусной инфекции являются двухфазность течения болезни, продолжительная вирусная нагрузка SARS-CoV-2, а также длительное сохранение высоких уровней аФЛ без тромбозомболических событий. Динамический мониторинг лабораторных показателей, отсутствие клинической симптоматики и характерных рентгенологических изменений суставов свидетельствуют о том, что повышение уровня АЦПП в данном случае является скорее следствием вирусной инфекции, а не предвестником поздно манифестирующего РА.

### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sacchi MC, Tamiazzo S, Stobbione P, Agatea L, De Gaspari P, Stecca A, et al. SARS-CoV-2 infection as a trigger of autoimmune response. *Clin Transl Sci.* 2021;14(3):898-907. doi: 10.1111/cts.12953
- Zhou Y, Han T, Chen J, Hou C, Hua L, He S, et al. Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical cases of COVID-19. *Clin Transl Sci.* 2020;13(6):1077-1086. doi: 10.1111/cts.12805
- Gao ZW, Zhang HZ, Liu C, Dong K. Autoantibodies in COVID-19: frequency and function. *Autoimmun Rev.* 2021;20(3):102754. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102754
- Bowles L, Platton S, Yartey N, Dave M, Lee K, Hart DP, et al. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;383(3):288-290. doi: 10.1056/NEJMc2013656
- Решетняк ТМ. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(1):56-71. [Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: Diagnosis and clinical manifestations (a lecture). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(1):56-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-56-71
- Galeano-Valle F, Oblitas CM, Ferreiro-Mazón MM, Alonso-Muñoz J, Del Toro-Cervera J, di Natale M, et al. Antiphospholipid antibodies are not elevated in patients with severe COVID-19 pneumonia and venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2020;192:113-115. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.017
- Полушин ЮС, Гаврилова ЕГ, Шлык ИВ, Лапин СВ, Ткаченко ОЮ. Катастрофический антифосфолипидный синдром при COVID-19. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2021;18(1):17-26. [Polushin YuS, Gavrilova EG, Shlyk IV, Lapin SV, Tkachenko OYu. Catastrophic antiphospholipid COVID-19 syndrome. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2021; 18(1):17-26 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-17-26
- Chang SH, Minn D, Kim YK. Autoantibodies in moderate and critical cases of COVID-19. *Clin Transl Sci.* 2021;14(5):1625-1626. doi: 10.1111/cts.13036
- Lingel H, Meltendorf S, Billing U, Thurm C, Vogel K, Majer C, et al. Unique autoantibody prevalence in long-term recovered SARS-CoV-2-infected individuals. *J Autoimmun.* 2021;122:102682. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102682
- Derksen VFAM, Kissel T, Lamers-Karnebeek FBG, van der Bijl AE, Venhuizen AC, Huizinga TWJ, et al. Onset of rheumatoid arthritis after COVID-19: Coincidence or connected? *Ann Rheum Dis.* 2021 Mar 1:annrheumdis-2021-219859. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219859
- Walsh KA, Jordan K, Clyne B, Rohde D, Drummond L, Byrne P, et al. SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection. *J Infect.* 2020;81(3):357-371. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.067
- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al.; Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Epidemiologic features and clinical course of patients

- infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020;323(15): 1488-1494. doi: 10.1001/jama.2020.3204
13. Gianfrancesco MA, Hyrich KL, Gossec L, Strangfeld A, Carmona L, Mateus EF, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance Steering Committee. Rheumatic disease and COVID-19: Initial data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance provider registries. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(5):e250-e253. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30095-3
  14. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):5-30. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1): 5-30 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-5-30
  15. Tripathy A, Swain N, Gupta B. The COVID-19 pandemic: An increased risk of rheumatoid arthritis. *Future Virol*. 2021 Jun;10.2217/fvl-2020-0393. doi: 10.2217/fvl-2020-0393
  16. Lima I, Santiago M. Antibodies against cyclic citrullinated peptides in infectious diseases – A systematic review. *Clin Rheumatol*. 2010;29(12):1345-1351. doi: 10.1007/s10067-010-1544-x
  17. Sarkar M, Madabhavi IV, Quy PN, Govindagoudar MB. COVID-19 and coagulopathy. *Clin Respir J*. 2021;15(12):1259-1274. doi: 10.1111/crj.13438
  18. Shabaka A, Gruss E, Landaluce-Triska E, Gallego-Valcarce E, Cases-Corona C, Ocaña J, et al. Late thrombotic complications after SARS-CoV-2 infection in hemodialysis patients. *Hemodial Int*. 2021;25(4):507-514. doi: 10.1111/hdi.12935
  19. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575
  20. Harzallah I, Debliquis A, Drénou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):2064-2065. doi: 10.1111/jth.14867
  21. Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Cervera R. Role of infectious diseases in the antiphospholipid syndrome (including its catastrophic variant). *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(10):62. doi: 10.1007/s11926-018-0773-x
  22. Borghi MO, Beltagy A, Garrafa E, Curreli D, Cecchini G, Bodio C, et al. Anti-phospholipid antibodies in COVID-19 are different from those detectable in the anti-phospholipid syndrome. *Front Immunol*. 2020;11:584241. doi: 10.3389/fimmu.2020.584241
  23. Решетняк ТМ, Чельдиева ФА, Нурбаева КС, Ли́ла АМ, Насонов ЕЛ. Антифосфолипидный синдром: диагностика, механизм развития, вопросы терапии. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020;(4):4-21. [Reshetnyak TM, Cheldieva FA, Nurbayeva KS, Lila AM, Nasonov EL. Antiphospholipid syndrome: Diagnosis, development, therapy. *Tromboz, gemostaz i reologia*. 2020;(4):4-21 (In Russ.)]. doi: 10.25555/THR.2020.4.0940

**Каленчиц Т.И.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0387-4937>

**Кабак С.Л.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7173-1818>

**Корневская И.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0553-9999>

# Ревматоидный артрит и постковидный синдром

Ч.Т. Баймухамедов<sup>1,2</sup>, А.К. Ботабекова<sup>1,2</sup>, Г.Н. Досыбаева<sup>2</sup>, Ш.А. Махмудов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Медицинский центр болезней суставов города Шымкент 160011, Казахстан, Шымкент, ул. Сасбукаева, 32А  
<sup>2</sup>Южно-Казахстанская медицинская академия 160001, Казахстан, Шымкент, площадь Аль-Фараби, 1

<sup>1</sup>Shymkent Medical Center for Joint Diseases 160011, Kazakhstan, Shymkent, Sasbukaeva str., 32A  
<sup>2</sup>South Kazakhstan Medical Academy 160001, Kazakhstan, Shymkent, Al-Farabi square, 1

## Контакты:

Баймухамедов Чокан  
Тлеукулович,  
shocan@mail.ru  
Contacts: Chokan  
Baimukhamedov,  
shocan@mail.ru

Поступила 20.05.2022  
Принята 23.05.2022

Идет третий год пандемии инфекции SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), врачи все чаще сталкиваются с новой патологией – «постковидным синдромом» (ПКС). Одним из частых проявлений ПКС является костномышечный симптомокомплекс, проявляющийся миалгиями, артралгиями и артритом. Сегодня нет общепринятого термина, определения, классификации, критериев диагноза, единого мнения о продолжительности ПКС. В литературе достаточно описаний случаев дебюта ревматоидного артрита (РА) после SARS-CoV-2. Возникает вопрос: это совпадение, или COVID-19 (coronavirus disease 2019) может быть триггерным фактором РА? С нашей точки зрения, COVID-19 может демаскировать ранее не диагностированный РА или вызвать заболевание de novo. Кроме того, возникновение артрита может быть проявлением ПКС и носить преходящий характер. Представляется вероятной триггерная роль инфекции SARS-CoV-2 в возникновении РА. Появление артрита в постковидном периоде может вызывать проблемы в дифференциальной диагностике поражения суставов. На наш взгляд, ПКС может продолжаться до одного года.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, COVID-19, постковидный синдром, ревматоидный артрит

**Для цитирования:** Баймухамедов ЧТ, Ботабекова АК, Досыбаева ГН, Махмудов ША. Ревматоидный артрит и постковидный синдром. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):276–279.

## RHEUMATOID ARTHRITIS AND POST-COVID-19 SYNDROME

Chokan T. Baimukhamedov<sup>1,2</sup>, Aliya K. Botabekova<sup>1,2</sup>, Gulzhan N. Dossybayeva<sup>2</sup>, Shosaid A. Makhmudov<sup>1</sup>

In the third year of the SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, COVID-19) pandemic doctors are encountering a new pathology – post-COVID-19 syndrome (PCS, long covid). Musculoskeletal manifestations are among the most common and may present as myalgia, arthralgia, or arthritis. Currently, there is no generally accepted definition of the disease, its duration, classification, or diagnostic criteria, and no single view on the “content” of musculoskeletal manifestations of PCS. We have enough descriptions of the debut of rheumatoid arthritis (RA) after SARS-CoV-2. That is a question: it is a coincidence, or COVID-19 may be a trigger factor of RA? We thought that SARS-CoV-2 infection may be a trigger factor for new rheumatic musculoskeletal diseases, including rheumatoid arthritis or COVID-19 can unmask previously undetected RA. The occurrence of arthritis may be a sign of PCS with transient character. So arthritis in the post covid period may induce problems in differential diagnosis of rheumatic diseases.

**Key words:** SARS-CoV-2, COVID-19, post-COVID-19 syndrome, rheumatoid arthritis

**For citation:** Baimukhamedov CT, Botabekova AK, Dossybayeva GN, Makhmudov SA. Rheumatoid arthritis and post-COVID-19 syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):276–279 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2022-276-279

Идет третий год пандемии COVID-19 (coronavirus disease 2019), связанной с инфекцией вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), количество жертв превысило 5 500 000 человек. Врачи все чаще сталкиваются с новой патологией, которая определяется как «постковидный синдром» (ПКС). В литературе можно встретить множество названий ПКС, среди которых наиболее часто используют термин «long COVID-19» (длительный или долгий COVID-19). Этот термин впервые предложила врач из Италии Элиза Перего (сама переболевшая COVID-19) для описания симптомов, возникших после полного (или частичного) выздоровления от острой инфекции. Согласно систематическим обзорам и метаанализам, распространенность ПКС у лиц, переболевших COVID-19, колеблется от 10 до 35% [1–6], что, по самым скромным подсчетам, может составлять более 100 миллионов пациентов. Однако несмотря

на огромное количество больных, страдающих ПКС, и статей, посвященных данной проблеме (более 20 000), в настоящее время отсутствуют общепринятое определение, классификация, критерии диагноза, единое мнение о длительности, не разработаны общие принципы терапии ПКС. Согласно определению группы экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [7], «постковидное состояние» (как звучит в МКБ-10 и МКБ-11) может обсуждаться у лиц, перенесших, по данным анамнеза, вероятную или определенную инфекцию вирусом SARS-CoV-2. Однако и в этой статье не определена продолжительность ПКС. С нашей точки зрения, термины «постковидное состояние», «ПКС», «long COVID-19» являются синонимами в клинической практике.

Мы хотим обсудить возможные временные рамки ПКС и дифференциальный диагноз при развитии артрита в постковидном

периоде на примере ревматоидного артрита (РА) как одного из распространенных «эталонных» иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ). В рекомендациях Ассоциации ревматологов России подчеркивается, что «в настоящее время получены данные о развитии у ряда пациентов, перенесших COVID-19, разнообразных длительно сохраняющихся клинических симптомов, инструментальных, лабораторных и иммунологических нарушений, для обозначения которых используются различные термины, включая «длительный» или «долговременный» (long haulers) COVID-19 и ПКС (post-COVID-19 syndrome)» [8]. Течение COVID-19 можно разделить на несколько стадий [9]:

- **Острая форма COVID-19:** признаки и симптомы COVID-19, сохраняющиеся до 4 недель.
- **Продолжающийся симптоматический COVID-19:** признаки и симптомы, персистирующие от 4 до 12 недель.
- **ПКС:** признаки и симптомы, которые развиваются во время или после инфекции, соответствующей COVID-19, продолжаются более 12 недель и не объясняются альтернативным диагнозом.
- **Длительный COVID:** данный термин обычно используется для описания признаков и симптомов, которые сохраняются или развиваются после острого COVID-19. Он включает как продолжающийся симптоматический COVID-19 (от 4 до 12 недель), так и постковидный синдром (12 недель и более).

Клинические проявления ПКС разнообразны и включают более 100 клинических симптомов [6]. ПКС чаще развивается у пациентов с тяжелым течением инфекции SARS-CoV-2, но может наблюдаться и у лиц с легкой ее формой. Наиболее распространенными группами симптомов являются следующие: генерализованные; респираторные; сердечно-сосудистые; неврологические; желудочно-кишечные; скелетно-мышечные; психологические/психиатрические; дерматологические.

Костно-мышечные проявления — артралгии, артрит, миалгии — относятся к числу наиболее часто встречаемых симптомов не только ПКС [10], но и многих других вирусных инфекций. Эти симптомы возникают у 50–90% больных в остром периоде COVID-19 [11–13]. Они могут быть связаны с поражением мышечной ткани и суставов, вызванным иммунокомплексным воспалением, системными нарушениями микроциркуляции и тканевой гипоксией [14]. Миалгии или артралгии чаще всего стихают самостоятельно и не требуют лечения, а появление артрита, особенно стойкого (олигоартрита или полиартрита), может создать серьезные проблемы в дифференциальной диагностике. В связи с этим мы хотели более подробно остановиться на случаях возникновения артрита после SARS-CoV-2, в том числе дебюта РА. Имеется более 30 публикаций, описывающих случаи возникновения после COVID-19 реактивного артрита (РеА) [15–26], который, с нашей точки зрения, более правильно определять как вирусный или поствирусный артрит. S. Parisi и соавт. [20] наблюдали пациентку 58 лет, у которой артрит голеностопного сустава развился через 25 дней после появления признаков COVID-19. Подтверждением этиологической роли SARS-CoV-2 было отсутствие лабораторных признаков других ревматических заболеваний, включая повышение уровня ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антинуклеарного фактора (АНФ), HLA-B27.

Позднее M. Gasparotto и соавт. [21] представили наблюдение постковидного артрита и еще 6 случаев развития данной патологии, описанных в публикациях других авторов. В систематическом обзоре [27] анализируются около 100 случаев впервые возникших ревматических и мышечно-скелетных заболеваний, связанных с инфекцией SARS-CoV-2. Это соответствует данным о возможной триггерной роли респираторных и других вирусов в развитии этой патологии [28–30]. Мы также предполагаем, что инфекция SARS-CoV-2 (или вакцинация против SARS-CoV-2) может быть триггерным фактором поражения суставов, в том числе вызывать обострение РА или индуцировать развитие РА [31–41]. Мы наблюдали пациента, у которого незадолго до заболевания COVID-19 увеличение титров АЦЦП и РФ отмечено не было [32], не наблюдалось характерного для РА поражения мелких суставов кисти. Через месяц после документированной инфекции SARS-CoV-2 у больного развилась типичная клиническая картина РА с выраженной утренней скованностью, симметричным полиартритом суставов кистей, повышением уровня С-реактивного белка (СРБ), РФ. В дальнейшем в течение месяца отмечено существенное нарастание концентрации АЦЦП. Несмотря на высокую начальную активность заболевания, на фоне лечения метотрексатом и метилпреднизолоном в небольших дозах отмечено быстрое снижение активности (DAS28-СРБ=2,2). Мы наблюдали еще несколько случаев дебюта РА (АЦЦП-положительного) после COVID-19, но больные не были обследованы до развития COVID-19. Поэтому нельзя исключить наличие у пациентов «субклинического» РА в период, предшествующий инфекции SARS-CoV-2.

Серьезные проблемы в дифференциальной диагностике создает сочетание артрита в постковидном периоде с обнаружением аутоантител, в частности АЦЦП. Известно, что частота обнаружения различных аутоантител на фоне инфекции SARS-CoV-2 составляет 20–50% [42–45]. Повышенные уровни АЦЦП могут сохраняться в течение длительного времени после выздоровления [42]. Мы наблюдали трех пациентов с диагнозом раннего РА, у которых было обнаружено увеличение концентрации АЦЦП, а на фоне стандартной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) наблюдались исчезновение признаков РА, нормализация концентрации аутоантител и СРБ. После года наблюдений это позволило исключить диагноз раннего РА и предположить развитие ПКС. Остается неясным, является ли развитие артрита в сочетании с гиперпродукцией аутоантител транзиторным постинфекционным феноменом или предиктором развития РА. Существенные проблемы в дифференциальной диагностике ИВРЗ в период пандемии COVID-19 возникают у пациентов пожилого возраста. Имеются данные о развитии ревматической полимиалгии (с гигантоклеточным артериитом или без него) и других ИВРЗ на фоне инфекции вирусом SARS-CoV-2 и особенно вакцинации против этой инфекции [46–53]. Это проблема обсуждалась нами на страницах журнала «Научно-практическая ревматология» в самом начале пандемии COVID-19 [54].

Таким образом, развитие артрита в постковидном периоде может приводить к серьезным проблемам в дифференциальной диагностике. Триггерная роль инфекции SARS-CoV-2 в возникновении РА и, возможно, других



ИВРЗ является весьма вероятной и представляет собой серьезную медицинскую проблему. На наш взгляд, длительность ПКС может варьировать от 12 недель до 1 года. Артрит, возникший после перенесенного COVID-19 и продолжающийся менее года, можно рассматривать как проявление ПКС. Для практических ревматологов необходимо как можно быстрее установить единые четкие дефиниции, возможно, путем принятия временных рекомендаций по ПКС в рамках LEAR (Лиги евразийских ревматологов, League of Eurasian Rheumatologists).

#### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8
- Salamanna F, Veronesi F, Martini L, Landini MP, Fini M. Post-COVID-19 syndrome: The persistent symptoms at the post-viral stage of the disease. A systematic review of the current data. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:653516. doi: 10.3389/fmed.2021.653516
- Nasserie T, Hittle M, Goodman SN. Assessment of the frequency and variety of persistent symptoms among patients with COVID-19: A systematic review. *JAMA Netw Open*. 2021;4(5):e2111417. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11417
- Cabrera Martimbiano AL, Pacheco RL, Bagattini ÂM, Riera R. Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review. *Int J Clin Pract*. 2021;75(10):e14357. doi: 10.1111/ijcp.14357
- Mehandru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol*. 2022;23(2):194-202. doi: 10.1038/s41590-021-01104-y
- Hayes LD, Ingram J, Sculthorpe NF. More than 100 persistent symptoms of SARS-CoV-2 (long COVID): A scoping review. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:750378. doi: 10.3389/fmed.2021.750378
- Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(4):e102-e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9
- Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ, Мазуров ВИ, Белов БС, Каратеев АЕ, Дубинина ТВ, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):239-254. [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, Belov BS, Karateev AE, Dubinina TV, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated rheumatic diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):239-254 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-239-254
- Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: Summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*. 2021;372:n136. doi: 10.1136/bmj.n136
- Sapkota HR, Nune A. Long COVID from rheumatology perspective – A narrative review. *Clin Rheumatol*. 2022;41(2):337-348. doi: 10.1007/s10067-021-06001-1
- Weng LM, Su X, Wang XQ. Pain symptoms in patients with coronavirus disease (COVID-19): A literature review. *J Pain Res*. 2021;14:147-159. doi: 10.2147/JPR.S269206
- Cipollaro L, Giordano L, Padulo J, Oliva F, Maffulli N. Musculoskeletal symptoms in SARS-CoV-2 (COVID-19) patients. *J Orthop Surg Res*. 2020;15(1):178. doi: 10.1186/s13018-020-01702-w
- Tang KT, Hsu BC, Chen DY. Autoimmune and rheumatic manifestations associated with COVID-19 in adults: An updated systematic review. *Front Immunol*. 2021;12:645013. doi: 10.3389/fimmu.2021.645013
- Каратеев АЕ, Амирджанова ВН, Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ, Алексеева ЛИ, Погожева ЕЮ, и др. «Постковидный синдром»: в центре внимания скелетно-мышечная боль. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):255-262. [Karateev AE, Amirdzhanova VN, Nasonov EL, Lila AM, Alekseeva LI, Pogozheva EYu, et al. "Post-COVID syndrome": The focus is on musculoskeletal pain. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):255-262 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-255-262
- Joob B, Wiwanitkit V. Arthralgia as an initial presentation of COVID-19: observation. *Rheumatol Int*. 2020;40(5):823. doi: 10.1007/s00296-020-04561-0
- Kuschner Z, Ortega A, Mukherji P. A case of SARS-CoV-2-associated arthritis with detection of viral RNA in synovial fluid. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2021;2(4):e12452. doi: 10.1002/emp2.12452
- Ono K, Kishimoto M, Shimasaki T, Uchida H, Kurai D, Deshpande GA, et al. Reactive arthritis after COVID-19 infection. *RMD Open*. 2020;6(2):e001350. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001350
- Yokogawa N, Minematsu N, Katano H, Suzuki T. Case of acute arthritis following SARS-CoV-2 infection. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun 26;annrheumdis-2020-218281. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218281
- Saricaoglu EM, Hasanoglu I, Guner R. The first reactive arthritis case associated with COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93(1):192-193. doi: 10.1002/jmv.26296
- Parisi S, Borrelli R, Bianchi S, Fusaro E. Viral arthritis and COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(11):e655-e657. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30348-9
- Gasparotto M, Framba V, Piovella C, Doria A, Iaccarino L. Post-COVID-19 arthritis: A case report and literature review. *Clin Rheumatol*. 2021;40(8):3357-3362. doi: 10.1007/s10067-020-05550-1
- Liew IY, Mak TM, Cui L, Vasoo S, Lim XR. A case of reactive arthritis secondary to coronavirus disease 2019 infection. *J Clin Rheumatol*. 2020;26(6):233. doi: 10.1097/RHU.0000000000001560
- Schenker HM, Hagen M, Simon D, Schett G, Manger B. Reactive arthritis and cutaneous vasculitis after SARS-CoV-2 infection. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(1):479-480. doi: 10.1093/rheumatology/keaa689
- Jali I. Reactive arthritis after COVID-19 infection. *Cureus*. 2020;12(11):e11761. doi: 10.7759/cureus.11761
- Danssaert Z, Raum G, Hemtasilpa S. Reactive arthritis in a 37-year-old female with SARS-CoV2 infection. *Cureus*. 2020;12(8):e9698. doi: 10.7759/cureus.9698
- Bekaryssova D, Yessirkepov M, Zimba O, Gasparyan AY, Ahmed S. Reactive arthritis before and after the onset of the COVID-19 pandemic. *Clin Rheumatol*. 2022;41(6):1641-1652. doi: 10.1007/s10067-022-06120-3
- Gracia-Ramos AE, Martin-Nares E, Hernández-Molina G. New onset of autoimmune diseases following COVID-19 diagnosis. *Cells*. 2021;10(12):3592. doi: 10.3390/cells10123592

28. Joo YB, Lim YH, Kim KJ, Park KS, Park YJ. Respiratory viral infections and the risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):199. doi: 10.1186/s13075-019-1977-9
29. Kudaeva FM, Speechley MR, Pope JE. A systematic review of viral exposures as a risk for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(4):587-596. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.03.011
30. Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmun Rev*. 2020;19(5):102523. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102523
31. Derksen VFAM, Kissel T, Lamers-Karnebeek FBG, van der Bijl AE, Venhuizen AC, Huizinga TWJ, et al. Onset of rheumatoid arthritis after COVID-19: coincidence or connected? *Ann Rheum Dis*. 2021 Mar 1:annrheumdis-2021-219859. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219859
32. Baimukhamedov C, Barskova T, Matucci-Cerinic M. Arthritis after SARS-CoV-2 infection. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(5):e324-e325. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00067-9
33. Talarico R, Stagnaro C, Ferro F, Carli L, Mosca M. Symmetric peripheral polyarthritis developed during SARS-CoV-2 infection. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(9):e518-e519. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30216-2
34. Zacharias H, Dubey S, Koduri G, D'Cruz D. Rheumatological complications of COVID-19. *Autoimmun Rev*. 2021;20(9):102883. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102883
35. Perrot L, Hemon M, Busnel JM, Muis-Pistor O, Picard C, Zandotti C, et al. First flare of ACPA-positive rheumatoid arthritis after SARS-CoV-2 infection. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(1):e6-e8. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30396-9
36. Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit E. Palindromic rheumatism following COVID-19 infection evolved to rheumatoid arthritis after COVID-19 reinfection. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(6):1410-1412.
37. Alshablan A, Jabbar R, Tayeb S, Albeshri T, Yelamanchili SR, Rabie N, et al. Diagnosis of adult onset Still's disease in a patient who has recovered from Coronavirus-19. *Clin Med Insights Case Rep*. 2021;14:1179547621996306. doi: 10.1177/1179547621996306
38. Bamidis AD, Koehler P, di Cristanziano V, Rasche K, Demirel B, Bacher P, et al. First manifestation of adult-onset Still's disease after COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(5):e319-e321. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00072-2
39. Magliulo D, Narayan S, Ue F, Boulougoura A, Badlissi F. Adult-onset Still's disease after mRNA COVID-19 vaccine. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(10):e680-e682. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00219-8
40. Terracina KA, Tan FK. Flare of rheumatoid arthritis after COVID-19 vaccination. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(7):e469-e470. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00108-9
41. Baimukhamedov C, Makhmudov S, Botabekova A. Seropositive rheumatoid arthritis after vaccination against SARS-CoV-2 infection. *Int J Rheum Dis*. 2021;24(11):1440-1441. doi: 10.1111/1756-185X.14220
42. Lingel H, Meltendorf S, Billing U, Thurm C, Vogel K, Majer C, et al. Unique autoantibody prevalence in long-term recovered SARS-CoV-2-infected individuals. *J Autoimmun*. 2021;122:102682. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102682
43. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):5-30. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1): 5-30 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-5-30
44. Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2021;20(4):102792. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102792
45. Lariionova R, Byvaltsev K, Kravtsova O, Takha E, Petrov S, Kazarian G, et al. SARS-Cov2 acute and post-active infection in the context of autoimmune and chronic inflammatory diseases. *J Transl Autoimmun*. 2022;5:100154. doi: 10.1016/j.jtauto.2022.100154
46. Mettler C, Jonville-Bera AP, Grandvuillemin A, Treluyer JM, Terrier B, Chouchana L. Risk of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica following COVID-19 vaccination: A global pharmacovigilance study. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(2):865-867. doi: 10.1093/rheumatology/keab756
47. Ottaviani S, Juge PA, Forien M, Ebstein E, Palazzo E, Dieudé P. Polymyalgia rheumatica following COVID-19 vaccination: A case-series of ten patients. *Joint Bone Spine*. 2022;89(2):105334. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105334
48. Manzo C, Natale M, Castagna A. Polymyalgia rheumatica as uncommon adverse event following immunization with COVID-19 vaccine: A case report and review of literature. *Aging Med (Milton)*. 2021;4(3):234-238. doi: 10.1002/agm2.12171
49. Osada A, Sakuragi C, Toya C, Mitsuo A. New-onset polymyalgia rheumatica following the administration of the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *Intern Med*. 2022;61(5):749-753. doi: 10.2169/internalmedicine.8651-21
50. Izuka S, Komai T, Natsumoto B, Shoda H, Fujio K. Self-limited polymyalgia rheumatica-like syndrome following mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccination. *Intern Med*. 2022;61(6):903-906. doi: 10.2169/internalmedicine.8829-21
51. Ursini F, Ruscitti P, Raimondo V, De Angelis R, Cacciapaglia F, Pigatto E, et al. Spectrum of short-term inflammatory musculoskeletal manifestations after COVID-19 vaccine administration: A report of 66 cases. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):440-441. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221587
52. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: Data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):859-866. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871
53. Насонов ЕЛ, Белов БС, Лиля АМ, Аронова ЕС, Гриднева ГИ, Кудрявцева АВ, и др. Течение и исходы COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: предварительные данные регистра НИИР/APP-COVID-19 и обзор литературы. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):666-675. [Nasonov EL, Belov BS, Lila AM, Aronova ES, Gridneva GI, Kudryavtseva AV, et al. Course and outcomes of COVID-19 in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases: Preliminary data from the NIIR/APP-COVID-19 registry and literature review. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6): 666-675 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-666-675
54. Баймухамедов Ч. Ревматоидный артрит у пожилых: взгляд практического ревматолога. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):447-450. [Baimukhamedov C. Elderly-onset rheumatoid arthritis: An outlook from a practicing rheumatologist. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):447-450 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-447-450

Баймухамедов Ч.Т. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-1036>

Ботабекова А.К. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7407-5505>

Досыбаева Г.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6318-5204>

Махмудов Ш.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9368-8016>

# Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека: фокус на анакинре (рецепторном антагонисте ИЛ-1)

Е.Л. Насонов<sup>1,2</sup>, М.Ю. Самсонов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34a  
<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

**Контакты:** Насонов Евгений Львович, [nasonov@iramn.ru](mailto:nasonov@iramn.ru)  
**Contacts:** Evgeny Nasonov, [nasonov@iramn.ru](mailto:nasonov@iramn.ru)

**Поступила** 18.04.2022  
**Принята** 23.05.2022

По современным представлениям, иммуновоспалительные заболевания (ИВЗ) человека в зависимости от преобладающих механизмов иммунопатогенеза разделяются на две основные категории — аутоиммунные и аутовоспалительные.

В то же время в патогенезе большинства ИВЗ принимают участие как аутоиммунные, так и аутовоспалительные механизмы, сложное взаимодействие которых находит отражение в полиморфизме клинических проявлений, вариантов течения, исходов и эффективности терапии. Предполагается, что при ИВЗ гиперпродукция цитокинов семейства интерлейкина (ИЛ) 1, являющихся одним из ключевых регуляторов врожденного иммунитета, определяет «перекрест» между механизмами аутовоспаления и аутоиммунитета. В настоящее время в клинической практике для подавления патологических эффектов ИЛ-1 используется препарат анакинра, представляющий собой рекомбинантный негликозилированный аналог антагониста ИЛ-1 рецептора, блокирующий сигнализацию как ИЛ-1 $\beta$ , так и ИЛ-1 $\alpha$ . Анализ результатов клинического применения анакинры свидетельствует о том, что лечение данным препаратом следует рассматривать как перспективное направление фармакотерапии системных аутовоспалительных заболеваний (САВЗ) и критических состояний у детей и взрослых, связанных с развитием гипервоспаления. Представлены основные направления программы клинических исследований анакинры, включающие: определение места препарата в реализации стратегии «Лечение до достижения цели» (Treat to Target) и персонализации терапии, в первую очередь у пациентов с «резистентным» (difficult-to-treat) субтипом ревматоидного артрита (РА) и коморбидной патологией, а также с тяжелыми формами микрокристаллических артритов; возможности применения анакинры для улучшения ранней диагностики САВЗ у детей и взрослых; создание Российского регистра пациентов с САВЗ, которым потенциально показано лечение анакинрой.

**Ключевые слова:** системные аутовоспалительные заболевания, интерлейкин 1, анакинра, COVID-19  
**Для цитирования:** Насонов ЕЛ, Самсонов МЮ. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека: фокус на анакинре (рецепторном антагонисте ИЛ-1). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):280–298.

## THE ROLE OF INTERLEUKIN 1 IN THE DEVELOPMENT OF HUMAN DISEASES: FOCUS ON ANAKINRA (IL-1 RECEPTOR ANTAGONIST).

Evgeny L. Nasonov<sup>1,2</sup>, Mikhail Yu. Samsonov<sup>2</sup>

According to modern concepts, human immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs), depending on the prevailing mechanisms of immunopathogenesis, are divided into two main categories — autoimmune and autoinflammatory. At the same time, both autoimmune and autoinflammatory mechanisms are involved in the pathogenesis of most IMIDs, the complex interaction of which is reflected in the polymorphism of clinical manifestations, course variants, outcomes, and therapy efficacy. It is assumed that hyperproduction of cytokines of the interleukin (IL) 1 family, which is one of the key regulators of innate immunity, determines the “crossover” between the mechanisms of autoinflammation and autoimmunity in IMIDs. Anakinra is currently used in clinical practice to suppress the pathological effects of IL-1. An analysis of the results of the clinical use of Anakinra indicates that treatment with this drug should be considered as a promising direction in the pharmacotherapy of systemic autoinflammatory diseases (SAIDs) and critical conditions in children and adults associated with the development of hyperinflammation. The main directions of the Anakinra clinical research program are presented, including: determining the place of the drug in the implementation of the “Treat to Target” strategy and personalization of therapy, primarily in patients with “resistant” (difficult-to-treat) subtype of rheumatoid arthritis and comorbid pathology, as well as with severe forms of microcrystalline arthritis; the possibility of using Anakinra to improve the early diagnosis of SAIDs in children and adults; creation of the Russian register of patients with SAIDs, who are potentially indicated for treatment with Anakinra.

**Key words:** systemic autoinflammatory diseases, interleukin 1, anakinra, COVID-19

**For citation:** Nasonov EL, Samsonov MYu. The role of interleukin 1 in the development of human diseases: focus on Anakinra (IL-1 receptor antagonist). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):280–298 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2022-280-298

### Введение

По современным представлениям, иммуновоспалительные заболевания (ИВЗ) человека в зависимости от преобладающих механизмов иммунопатогенеза разделяются на две основные категории — аутоиммунные и аутовоспалительные.

В то же время в патогенезе большинства ИВЗ принимают участие как аутоиммунные, так и аутовоспалительные механизмы, сложное взаимодействие которых находит отражение в полиморфизме клинических проявлений, вариантов течения, исходов и эффективности терапии [1–4]. В рамках иммунологического

«континуума» условно выделяют 5 субтипов аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний (табл. 1).

Предполагается, что при ИВЗ гиперпродукция цитокинов семейства интерлейкина (ИЛ) 1, являющихся одним из ключевых регуляторов врожденного иммунитета, определяет «перекрест» между механизмами аутовоспаления и аутоиммунитета [5–8]. Напомним, что наряду с ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  в семейство ИЛ-1 цитокинов входят ИЛ-18, ИЛ-33, ИЛ-36 (ИЛ-36 $\alpha$ , ИЛ-36 $\beta$ , ИЛ-36 $\gamma$ , ИЛ-36Ra), ИЛ-37 и ИЛ-38, а также ИЛ-1Ra (ИЛ-1 receptor antagonist). Эти цитокины, детальная молекулярно-биологическая характеристика и патогенетическое значение которых представлены в серии обзоров [7, 9–12], играют важную роль в дифференцировке, поляризации и функции иммунных клеток, участвующих в развитии и хронизации воспаления. Напомним, что синтез ИЛ-1 осуществляется преимущественно миелоидными клетками и индуцируется разнообразными патогенными стимулами, определяемыми как PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) и DAMPs (damage-associated molecular patterns), взаимодействующими с мембранными Toll-подобными рецепторами (TLR) и цитоплазматическими NOD-подобными рецепторами (NLR, nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor). Биологически активная форма ИЛ-1 $\beta$  образуется из крупного предшественника (про-ИЛ-1 $\beta$ ) за счет расщепления каспазой 1 (ИЛ-1 конвертирующий фермент), экспрессирующейся в процессе активации NLRP3 (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing

protein 3) инфламмосомы. Связывание ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  с ИЛ-1 рецептором типа I (IL-1R, type I IL-1 receptor) приводит к изменениям его конформации, что, в свою очередь, вызывает рекрутирование второй рецепторной цепи ИЛ-1RAcP (IL-1 receptor accessory protein I), необходимой для формирования функционально-активного сигнального комплекса. Другим лигандом ИЛ-1R является ИЛ-1Ra, который, блокируя связывание ИЛ-1 $\beta$  с ИЛ-1R, подавляет сигнализацию ИЛ-1, а следовательно, и его провоспалительные эффекты. ИЛ-1 $\alpha$  связывается с теми же рецепторами, что и ИЛ-1 $\beta$ , но, в отличие от последнего, существует в мембран-связанной форме, высвобождается при некрозе клеток и рассматривается как «алармин», участвующий в коммуникации между повреждением тканей и ранней фазой «стерильного» воспаления. «Провоспалительные» свойства ИЛ-1 определяются индукцией синтеза других «провоспалительных» цитокинов (фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), ИЛ-6 и др.), а также самого ИЛ-1 $\beta$  (за счет механизма аутоамплификации), хемокинов, низкомолекулярных медиаторов воспаления (оксид азота, простагландины (ПГ)), экспрессией молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелиальных клетках (ЭК), стимуляцией гранулопоэза, а также участием в регуляции Th1- и Th17-типов иммунного ответа. Охарактеризованы многочисленные деструктивные и катаболические эффекты ИЛ-1: активация внеклеточных матриксных ферментов (агрегганаза, коллагеназа и др.) хондроцитами, вызывающими

Таблица 1. Классификация аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний [1–4]

Моногенные аутовоспалительные заболевания	Комплексные аутовоспалительные заболевания	Заболевания со «смешанным паттерном»	Полигенные аутоиммунные заболевания	Моногенные аутоиммунные заболевания
Инфламмосоматии: • семейная средиземноморская лихорадка; • PAAND; • MKD/HIDS; • NLRP3-ассоциированное воспалительное заболевание; • NLRP12-ассоциированное воспалительное заболевание; • NLRC4-ассоциированное воспалительное заболевание; • NLRP1-ассоциированное воспалительное заболевание. Актинопатии: • синдром PAPA; • синдром PFIT. Нарушение свертывания белка и стресс-эндоплазматического ретикулума: • синдром TRAPS; • синдром PRAAS/CANDLE. Другие: • синдром DIRA; • синдром DITRA.	• Системный ЮИА, подагра, хондрокальциноз, болезнь Стилла взрослых • Синдром Шницлера • Синдром SAPHO • Периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит, аденит • Идиопатический рецидивирующий перикардит • Болезнь Крона • Язвенный колит	• Болезнь Бехчета • Реактивный артрит • Псориаз • Псориатический артрит • Анкилозирующий спондилит	• Ревматоидный артрит • Системная красная волчанка • Миастения гравис • АНЦА- васкулит	• Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром • Аутоиммунная полиэндокринопатия, кандидоз, дистрофия эктодермы • Синдром, связанный с X-хромосомой, иммунодисрегуляторная полиэндокринопатия, энтеропатия

**Примечание:** PAAND – pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis; MKD – дефицит мефалонат киназы (mevalonate kinase deficiency); HIDS – гипер-IgD синдром (hyper-IgD syndrome); PAPA – pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne; PFIT – periodic fever, immunodeficiency and thrombocytopenia; TRAPS – tumor necrosis receptor-associated periodic syndrome; PRAAS – proteasome-associated autoinflammatory syndrome; CANDLE – chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature; DIRA – deficiency of the interleukin 1 receptor antagonist; DITRA – deficiency of interleukin 36 receptor antagonist; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; SAPHO – synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis; АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела

деструкцию хряща суставов; подавление синтеза протеогликана и образование коллагена; стимуляция дифференцировки остеокластов, вызывающих костную резорбцию, опосредуемую RANKL (receptor-activator of NFκB ligand). Наконец, гиперпродукция ИЛ-1 ассоциируется с развитием разнообразных «общих» «конституциональных» симптомов, которые определяются как восприятие болезни (sickness behavior). Стимулируя синтез ИЛ-6 и простагландинов в гипоталамусе, ИЛ-1 (наряду с другими «провоспалительными» цитокинами) участвует в индукции лихорадки, развитии «воспалительной» и «нейропатической» боли, вызывает потерю аппетита, депрессию, недомогание, социальную дезадаптацию, медленноволновой (slow-wave) сон, снижает расходование энергии и др.

Круг ИВЗ, при которых обсуждается патогенетическое значение ИЛ-1, неуклонно расширяется [7, 11, 12]. К ним в первую очередь относятся гетерогенная группа системных моногенных и полигенных (мультифакториальных) аутовоспалительных заболеваний (САВЗ) у детей и взрослых [13–18]. Подавление «провоспалительных» эффектов ИЛ-1 с использованием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) рассматривается как перспективный подход к лечению этих заболеваний [18–22].

### Метод

**Целью** обзора является обсуждение итогов и перспектив клинического применения ингибитора ИЛ-1 анакинры при ИВЗ. При подготовке статьи мы (ЕЛН) провели исчерпывающий поиск в базах данных MEDLINE (через PubMed), включавший все релевантные публикации до 16.04.2022. Поиск осуществлялся по следующим ключевым словам и ограничивался англоязычными публикациями в PubMed: («Autoinflammation», или «Autoimmunity», или «Immune-Mediated Diseases», или «Systemic Autoinflammatory disease») и («Cytokines» или «Interleukin-1») и («Biologics», или «Interleukin 1 inhibitors», или «Anakinra»). Всего было идентифицировано 83 773 статьи, среди которых

6829 статей были посвящены применению анакинры при ИВЗ. Для более детального анализа результатов применения анакинры при ИВЗ было отобрано 228 публикаций.

### Применение анакинры при ИВЗ

В настоящее время в клинической практике используются 3 генно-инженерных биологических препарата (ГИБП), ингибирующих ИЛ-1, механизмы действия которых направлены на блокирование связывания ИЛ-1 с рецептором (анакинра) или эффектов самого ИЛ-1 (канакинумаб и рилонацепт) [11, 12].

Анакинра (Кинерет®; Swedish Orphan Biovitrum) представляет собой рекомбинантный негликозилированный аналог антагониста ИЛ-1 рецептора, блокирующий сигнализацию как ИЛ-1β, так и ИЛ-1α [23]. У взрослых, подростков и детей в возрасте от 8 месяцев и с массой тела от 10 кг стартовая доза анакинры составляет 1–2 мг/кг/день, подкожно (п/к), максимальная доза – 8 мг/кг/день. Рекомендуемая доза для пациентов с массой тела 50 кг и выше составляет 100 мг/день в виде подкожной инъекции. Абсолютная биодоступность препарата в дозе 70 мг (п/к) – 95%, максимальная концентрация в плазме достигается через 3–7 часов (при введении препарата в дозе 1–2 мг/кг/день), а период полувыведения составляет 4–6 часов, почки являются основным органом, ответственным за выведение анакинры.

Внедрение анакинры в клиническую практику началось с 2001 года, когда препарат был зарегистрирован для лечения ревматоидного артрита (РА), а в дальнейшем – криопирин-ассоциированных периодических синдромов и синдрома DIRA (Deficiency of Interleukin 1 Receptor Antagonist), связанного с дефицитом синтеза ИЛ-1RA. С момента регистрации и по настоящее время накапливаются данные, касающиеся применения анакинры по незарегистрированным (off label) показаниям для лечения широкого круга САВЗ и гипервоспалительных синдромов, в патогенезе которых предполагается участие аутовоспалительных механизмов [24–26] (табл. 2).

**Таблица 2.** Спектр заболеваний, при которых продемонстрирована эффективность Анакинры

Заболевания	Результаты и комментарии
<b>Моногенные аутовоспалительные заболевания</b>	
Семейная средиземноморская лихорадка	Наблюдательные исследования [27–29], РПКИ [30], метаанализ [31]; препарат «второго ряда» при неэффективности колхицина и при развитии амилоидоза [32]
Мутация гена <i>MEFV</i> (пирин)	
Наследственные аутовоспалительные синдромы (CAPS/TRAPS/MKD/HIDS)	Клинические случаи, ретроспективные исследования [29, 33–42], рекомендации [43–45]
Мутация гена <i>NLRP3</i> и др.	
Хронический небактериальный остеомиелит (CRMO/CNO)	Ретроспективное исследование, клинические случаи [46]
Синдром PAPA	Наблюдательные исследования [47–50]
Синдром PASH	Наблюдательные исследования [51, 52]
Синдром DIRA	Наблюдательные исследования [53, 54]
Синдром Блау/гранулематозный артрит	Наблюдательные исследования [55]
Дефицит мекфалонат киназы/гипер-IgD синдром (MKD/HIDS)	Наблюдательные исследования [56]
Синдром Маджида (Majeed)	Наблюдательные исследования [57]
NLRP12-аутовоспалительный синдром	Наблюдательные исследования [58]
Недифференцированное системное аутовоспалительное заболевание	Ретроспективные исследования [59–61]
<b>Комплексные и «смешанные» аутовоспалительные заболевания</b>	
Системный ЮИА	РПКИ [62, 63], проспективные исследования [64–77], систематический обзор [78]
Болезнь Стилла взрослых	Открытое РКИ [79], наблюдательные, проспективные исследования [80–94], систематические обзоры [78, 95, 96]; стероид-сберегающий эффект [97]

<b>Комплексные и «смешанные» аутовоспалительные заболевания</b>	
Подагра	РПКИ [98, 99], наблюдательные, проспективные исследования [100–107], метаанализ [108]
Активация NLRP3-инфламмосомы кристаллами МУН	
Артрит, вызванный кристаллами кальция пирофосфата (псевдоподагра)	Наблюдательные исследования [109–116]
Артрит, вызванный кристаллами гидроксиапатита	Наблюдательные исследования [117, 118]
Анкилозирующий спондилит	Открытое наблюдательное исследование [119]
Псориатический артрит	Открытое проспективное исследование [120]
Остеоартрит	РПКИ (в/с) [121], клинические случаи [122, 123], метаанализ [124]; эффект отсутствует
Синдром Шницлера	Клинические случаи [125–134]
Болезнь Бехчета	Наблюдательные исследования [135–143]
Уртикарный васкулит	Клинические случаи [144]
Синдром Свита	Клинические случаи [145–147]
Нейтрофильный панникулит	Клинические случаи [148]
Болезнь Эрдгейма – Честера	Клинические случаи [149–157]
Синдром SAPHO	Наблюдательное исследование [158]
Синдром PFAPA	Клинические случаи [159]
Гнойный гидраденит	Наблюдательные исследования [160, 161], клинические случаи [162, 163]; отсутствие эффекта [164, 165]
Мультицентрическая болезнь Кастлемана	Клинические случаи [166–168]
Гангренозная пиодермия	Клинические случаи [169]
<b>Полигенные аутоиммунные заболевания</b>	
Ревматоидный артрит	РПКИ [170–176], метаанализы [177–182]; РА с сахарным диабетом 2-го типа [183, 184]
Системная красная волчанка (артрит)	Клинические случаи [185]
Первичный синдром Шегрена	РПКИ [186]; эффект отсутствует
Гигантоклеточный артериит	Клинические случаи [187]
<b>Другие заболевания</b>	
Идиопатический рецидивирующий перикардит	РКИ [188, 189], наблюдательные исследования [190–206], метаанализ [207]
Застойная сердечная недостаточность	РКИ [208, 209], наблюдательные исследования [210–213]
Острый инфаркт миокарда	РКИ [214–220]
Миокардит и дилатационная кардиомиопатия	Наблюдательные исследования [221–224]
Рефрактерный полисерозит	Многоцентровое исследование [225]
<b>Заболевания</b>	<b>Результаты и комментарии</b>
<b>Гипервоспалительные синдромы</b>	
Болезнь Кавасаки	Ретроспективное исследование, клинические наблюдения [226–238]
Вторичный синдром активации макрофагов/ГЛГ при ИВЗ	Клинические наблюдения [239–244]
COVID-19 ассоциированный гипервоспалительный синдром	РПКИ (CORIMUNO, SAVE-MORE) [245, 246], наблюдательные исследования [247–254], метаанализы [255, 256]

**Примечание:** РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; CAPS – cryopyrin-associated periodic syndrome; TRAPS – tumor necrosis receptor-associated periodic syndrome; MKD – дефицит мевалонат киназы (mevalonate kinase deficiency); HIDS – гипер-IgD синдром (hyper-IgD syndrome); CRMO – хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (chronic recurrent multifocal osteomyelitis); CNO – хронический небактериальный остеомиелит (chronic nonbacterial osteomyelitis); PAPA – Pyogenic Arthritis, Pyoderma gangrenosum and Acne; PASH – Pyoderma gangrenosum, Acne and Hidradenitis Suppurativa; DIRA – Deficiency of the Interleukin 1 Receptor Antagonist; NLRP12 – NLR family, pyrin domain containing protein 12; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; РКИ – рандомизированное клиническое исследование; NLRP3 – NLR family, pyrin domain containing protein 3; МУН – моноурат натрия; SAPHO – synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis; PFAPA – periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis; РА – ревматоидный артрит; ГЛГ – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз; ИВЗ – иммуновоспалительные заболевания; COVID-19 – coronavirus disease 2019

### Обсуждение

САВЗ – гетерогенная группа наследственных (аутосомно-доминантных или аутосомно-рецессивных) моногенных и комплексных (мультифакториальных) ИВЗ, связанных с патологической «дисрегуляцией» врожденного иммунитета [19], характеризующихся характерным фенотипическим набором клинических проявлений (табл. 3). В отсутствии лечения прогрессирование САВЗ (чаще у детей) может приводить к органной недостаточности, связанной с развитием реактивного амилоидоза.

Классические моногенные САВЗ обычно развиваются в детском возрасте, но трудности ранней диагностики нередко приводят к длительной задержке в постановке диагноза. При этом у многих пациентов, которым диагноз САВЗ впервые был поставлен во взрослом возрасте, в анамнезе имели место эпизоды необъяснимой рецидивирующей лихорадки и другие клинические и лабораторные проявления воспаления. Полагают, что особенности генетической предрасположенности (соматический мозаицизм, носительство генных мутаций с низкой пенетрантностью,

гетерозиготность или сложная гомозиготность), характер сопутствующих нарушений врожденного иммунитета, коморбидная патология, факторы внешней среды являются потенциальными причинами «накопления» САВЗ у лиц взрослого возраста [13–15, 257–259]. Несмотря на постоянное совершенствование методов молекулярной диагностики моногенных САВЗ, следует принимать во внимание высокую стоимость генетического тестирования (метода секвенирования ДНК Сэнгера), клинические и экономические обоснования для проведения которого не сформулированы. Совпадения между клиническим диагнозом и результатами генетического тестирования при САВЗ варьируют в широких пределах, особенно при так называемых NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain containing 2) ассоциированных САВЗ у взрослых, по спектру клинических проявлений (гранулематозный дерматит, поражение желудочно-кишечного тракта, артрит, увеит) сходных с синдромом Блау у детей и болезнью Крона [260, 261]. Несмотря на идентификацию мутаций более 60 генов (с потерей или приобретением функции), ассоциирующихся с развитием моногенных САВЗ, примерно у половины пациентов, имеющих характерные клинические проявления, мутации специфических генов не выявляются [258, 262–266] или развивающийся симптомокомплекс не соответствуют критериям определенных полигенных САВЗ, в том числе болезни Стилла взрослых (БСВ) [267, 268], семейной средиземноморской лихорадки [269, 270], криопирин-ассоциированных периодических синдромов [271], болезни Шницлера [272], синдрома PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis) [273] или болезни Бехчета [274]. После исключения других причин рецидивирующей лихорадки, в том

числе инфекционных и аутоиммунных болезней и злокачественных новообразований, для нозологической характеристики этих пациентов был предложен термин «неклассифицируемое САВЗ» [59]. В силу вышесказанного представляют интерес данные о возможности использования лечения анакинрой для диагностики САВЗ. R. Harrison и соавт. [59] наблюдали взрослых пациентов (средний возраст – 43,7 года), у которых в разных сочетаниях имели место рецидивирующая лихорадка, выраженная астения, разнообразные кожные проявления, мышечно-скелетные симптомы (миалгия, артралгия, артрит), перикардит и плеврит. В анамнезе случаев развития САВЗ в семьях пациентов не отмечалось; мутации генов, характерных для моногенных САВЗ (*NLRP3*, *MEFV*, *TNFRSF1A*, *NLRC2/NOD2*), не выявлялись. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и глюкокортикоидов (ГК) не позволяло контролировать симптомы воспаления или сопровождалось развитием тяжелых нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Лечение анакинрой ассоциировалось с быстрой нормализацией клинического состояния пациентов, биомаркеров воспаления (концентрация С-реактивного белка), позволило снизить дозу (или отменить) БПВП и ГК. Сходные данные получены S. Garg и соавт. [60], которые наблюдали 33 пациентов детского возраста (средний возраст – 7,1 года; от 0,13 до 14,1 года) с неклассифицируемым САВЗ, у которых эмпирическое назначение анакинры (2 мг/кг/день) ассоциировалось с клиническим эффектом (у 72% пациентов), а у 36% пациентов отмечено развитие полной клинической и серологической ремиссии в течение 3 месяцев лечения.

Таблица 3. Системные аутовоспалительные заболевания: общая характеристика

Заболевания	Гены/белки	Тип наследования/возраст	Клинические проявления						Терапия
			Лихорадка	Артралгия/артрит	Поражение кожи	Серозит	Лимфаденопатия	Другие	
<b>Моногенные САВЗ</b>									
Семейная средиземноморская лихорадка	<i>MEFV</i> (16p13.3)/пирин; GoF	АР/дети, взрослые	+	+	+	+	–	Амилоидоз	Колхицин Ингибиторы ИЛ-1 (Анакинра, канакинумаб)
Синдром TRAPS	<i>TNFRSF1A</i> (12p13)/ <i>TNFR1</i> (55 кДа); LoF	АД/дети, взрослые	+	+	–	+	–	Мигрирующие мышечные боли, отек орбит, амилоидоз	Ингибиторы ИЛ-1 (Анакинра, канакинумаб)
Синдромы FCAS			+	+	+	–	–	Конъюнктивит	
MWS	<i>NLRP3</i> (1q44)/криопирин; GoF	АД/дети, взрослые (MWS)	+	+	+	–	–	Увеит, эписелерит, нейросенсорная тугоухость, амилоидоз	Ингибиторы ИЛ-1 (Анакинра, канакинумаб)
CINCAс			+	–	+	–	–	Увеит, отек диска зрительного нерва, асептическая менингитопатия, нейросенсорная тугоухость, атрофия сетчатки, амилоидоз	
MKD	<i>MVK</i> (12q24)/мевалонат киназа	АР/дети	+	+	+	–	+	Тошнота, диарея, боли в животе, язвы в ротовой полости и гениталий, спленомегалия, концентрация IgD >100 ед./мл	ГК Анакинра

Заболевания	Гены/белки	Тип наследования/возраст	Клинические проявления						Терапия
			Лихорадка	Артралгия/артрит	Поражение кожи	Серозит	Лимфаденопатия	Другие	
<b>Моногенные САВЗ</b>									
FCAS2	<i>NLRP12</i> (19q13.42)/ <i>NLRP12</i> (monarch-1)	АД/дети	+	+	+	-	-	Миалгия, головные боли, боли в животе, нейросенсорная тугоухость	Анакинра, ингибиторы ФНО-и ИЛ-6
PAPA s	<i>PSTPIP1</i> (19q24025)/CD2-антиген-связывающий белок	АД/дети, взрослые	-	+	-	-	-	Гангренозная пиодермия, тяжелые угри, абсцесс, кожи, рецидивирующие стерильные язвы	-
MWS	<i>PSTPIP1</i> (15p11.31)/липин 2 (фосфотидат фосфотаза)	АР/дети	-	-	-	-	-	Рецидивирующий мультифокальный остеомиелит, дизэритропоэтическая анемия, нейтрофильный дерматоз, нарушение роста	-
DIRA	<i>IL1RN</i> (2q14.1)/ <i>IL1Ra</i> ; LoF	АР/дети	-	-	+	-	-	Неонатальная стерильная остеопения, периостит, пустулез, мультифокальный остеомиелит	Анакинра
Синдром Блау	<i>NOD2/CARD15</i> (16q12.1-13)/ <i>NOD2/CARD15</i> ; GoF	АД/дети	-	+	+	-	-	Тяжелый гранулематозный панувеит	ГК Анакинра, ингибиторы ФНО-α
Синдром PRAAS	<i>PSMB8</i> (16p21.32)/субъединица протеосом β8	АР/дети	+	+	+	-	+	Прогрессирующая липодистрофия, нарушение роста губ, слабость и атрофия мышц, кальцификация ганглиев, конъюнктивит, хондрит (нос, ушные раковины), асептический менингит	ГК Анакинра, ингибиторы ИЛ-6, ФНО-α, JAK
Синдром VEXAS	<i>UBA1</i> (связанный с X-хромосомой, ограничен миелоидными клетками)	Взрослые	+	-	+	-	-	Хондрит ушей и носа, веночный тромбоз, миелодисплазия	Нет данных
<b>Комплексные САВЗ</b>									
PFAPA	-	Дети, взрослые	+	-	-	-	+	Боль в животе, головная боль, фарингит, афтозные язвы	Ингибиторы ИЛ-1
Болезнь Стилла взрослых	-	Дети (системный ЮИА), взрослые	+	+	+	+	+	-	Ингибиторы ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α
Синдром Шницлера	-	Взрослые	+	+	+	-	+	Моноклональная гаммапатия IgM (реже – IgG)	Ингибиторы ИЛ-1

**Примечание:** САВЗ – системные аутовоспалительные заболевания; АР – аутосомно-рецессивный (тип наследования); ИЛ – интерлейкин; TRAPS – tumor necrosis receptor-associated periodic syndrome; АД – аутосомно-доминантный (тип наследования); FCAS – familial cold autoinflammatory syndrome; MWS – Muckle – Wells syndrome; CINCA – chronic infantile neurological cutaneous and articular; MKD – дефицит мевалонат киназы (mevalonate kinase deficiency); ГК – глюкокортикоиды; HIDS – гипер-IgD синдром (hyper-IgD syndrome); ФНО- – фактор некроза опухоли ; PAPA – pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne; DIRA – deficiency of IL-1 receptor antagonist; PRAAS – proteasom-associated autoinflammatory syndrome; JAK – Янус-киназа (Janus kinase); VEXAS – vacuoles, E1 enzyme X-linked, autoinflammatory, somatic; PFAPA – periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит

Таким образом, фармакологические характеристики, включающие быстрое достижение максимальной концентрации, короткий период полужизни анакинры в крови, мощное селективное блокирование связывание ИЛ-1 с ИЛ-1R, позволяют рассматривать этот препарат как «идеальный» инструмент для терапии ex juvantibus у пациентов с подозрением на развитие САВЗ.

Следует рассмотреть применение анакинры в контексте персонифицированной терапии ИВЗ и гармонизации в зависимости от характера коморбидной патологии. Например, при РА, несмотря на положительную динамику воспаления суставов на фоне лечения БПВП и ГИБП, сохраняется риск развития кардиоваскулярных осложнений, являющихся основной причиной неблагоприятного



прогноза [275–277]. Среди потенциально модифицируемых факторов или коморбидных заболеваний привлекают внимание сахарный диабет 2-го типа (СД2) и резистентность к инсулину [278, 279], развитие которых связывают с гиперпродукцией ИЛ-1 [280, 281]. Несмотря на противоречивость результатов применения анакинры в общей популяции пациентов с СД2, положительное влияние на метаболические маркеры на фоне лечения этим препаратом продемонстрировано во многих исследованиях [282–285]. У пациентов с РА, страдающих СД2, на фоне лечения анакинрой отмечены более выраженное снижение уровня HbA1c%, нормализация индекса HOMA2-IR (Homeostasis Model Assessment 2 – Insulin Resistance) и глюкогона, чем у пациентов, получавших ингибиторы ФНО- $\alpha$ , при сходной клинической эффективности в отношении поражения суставов [183, 184, 286]. Другим потенциальным показанием для выбора анакинры при РА может быть развитие застойной сердечной недостаточности (ЗСН), риск которой при РА в 2 раза выше, чем в популяции, и не зависит от кардиоваскулярных факторов риска [287, 288], а блокирование ИЛ-1 оказывает благоприятное влияние на течение ЗСН [208–213]. Следует также иметь в виду, что декомпенсация ЗСН является потенциальным осложнением лечения ингибиторами ФНО- $\alpha$  (особенно у лиц пожилого возраста) [289] и относительным противопоказанием для назначения этих препаратов [290]. Рассматривая потенциальные «кардиологические» показания для назначения анакинры, следует принимать во внимание благоприятное влияние ингибиторов ИЛ-1 на прогрессирование атеросклероза и снижение риска осложнений после перенесенного острого инфаркта миокарда [214–219]. Другим потенциальным показанием для назначения анакинры при РА (и других ИВЗ) является развитие резистентного перикардита и плеврита [291]. Следует иметь в виду целесообразность применения анакинры у тяжелых пациентов с подагрическим артритом и другими микрокристаллическими артритами, частыми коморбидными патологиями при которых являются ЗСН, СД2 и хроническая болезнь почек [102, 292–294], затрудняющие применение стандартной терапии (НПВП, глюкокортикостероиды).

В рамках гетерогенности РА описана группа пациентов, серопозитивных по ревматоидному фактору, имеющих клинические проявления (лихорадка, серозит, уртикарный васкулит и др.) и патогенетически значимые генетические мутации генов *NLRP3* (arg325Trp), *MEFV* (Q97, R202Q), *NOD2* (c2722G>C, pGly908Arg и C2104 C>T, pArg702Trp), характерные для САВ3 [295]. Особенности течения этого субтипа РА были резистентность к терапии БПВП и ингибиторами ФНО- $\alpha$  и хороший клинический эффект на фоне лечения колхицином (ингибитор ИЛ-1) и анакинрой. Описана ассоциация РА с криопирин-ассоциированным периодическим синдромом [296].

Особое внимание привлекает спектр фенотипических вариантов серонегативного РА и «перекресты» с другими ИВЗ, которые потенциально могут быть связаны с ИЛ-1 зависимыми аутовоспалительными механизмами [3]. К ним можно отнести болезнь Стилла взрослых (БСВ) (пример комплексного САВ3) [297], палиндромный ревматизм [298–300], «полимиглический» вариант РА у пожилых людей [301–303]. Описаны «перекресты» БСВ с анкилозирующим спондилоартритом и псоратическим артритом [304], семейной средиземноморской лихорадкой [305, 306];

ассоциация БСВ с другими ИВЗ, включая болезнь Крона [307–309], саркоидоз [310, 311], синдром VEXAS (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) [312–314], синдром Шнислера [315, 316], нейтрофильный уртикарный дерматоз [317, 318], а также неклассифицируемого САВ3, миелодиспластического синдрома и синдрома VEXAS [319]. У пациентов с серонегативным РА в полости сустава могут выявляться кристаллы мочевой кислоты, которые, активируя NLRP3-инфламмасому, индуцируют синтез ИЛ-1 $\beta$  [320]. Примечательно, что при РА развитие гиперурикемии ассоциируется с активностью воспаления [321] и высоким риском кардиоваскулярных осложнений [322].

Новое показание для применения анакинры связано с лечением широкого спектра потенциально летальных гипервоспалительных синдромов, развивающихся как осложнения иммуновоспалительных ревматических заболеваний (синдром активации макрофагов/гемафагоцитарный лимфогистиоцитоз) и COVID-19 (coronavirus disease 2019) [323, 324]. В настоящее время участие ИЛ-1, гиперпродукция которого связана с SARS-CoV-2 индуцируемой активацией NLRP3-инфламмасы, в развитии COVID-19 ассоциированного гипервоспалительного синдрома является строго доказанным [325]. Примечательно, что *in vitro* ИЛ-1Ra отменяет синтез ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  моноцитами, инфицированными SARS-CoV-2 [326], а увеличение его концентрации в сыворотке рассматривается как сурогатный лабораторный биомаркер гиперпродукции ИЛ-1, коррелирующий с тяжестью COVID-19 [327]. По данным рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (CORIMUNO, SAVE-MORE) [245, 246], наблюдательных исследований [247–254], мета-анализов [255, 256, 328, 329], у пациентов с COVID-19 ассоциированным гипервоспалительным синдромом применение анакинры позволяет снизить летальность (на 50%) и потребность в искусственной вентиляции легких. Имеются данные о том, что раннее назначение анакинры (в среднем через 9 дней после появления симптомов COVID-19) более эффективно, чем позднее (в среднем через 15 дней) (отношение рисков (HR, hazard ration) – 0,33 против HR=0,82 соответственно), но эти различия были статистически не значимы. Наиболее высокая эффективность анакинры отмечена у пациентов с выраженным увеличением концентрации С-реактивного белка (>100 мг/л) и растворимого плазминогенного рецептора урокиназы (>6 нг/мл<sup>-1</sup>) [246] независимо от потребности в кислородной поддержке, что нашло свое отражение в рекомендациях, касающихся лечения пациентов с COVID-19 ассоциированным гипервоспалительным синдромом [330]. Полагают, что у пациентов с высокой активностью воспаления стандартная доза анакинры может быть недостаточной для эффективной нейтрализации ИЛ-1. При внутривенном введении анакинры максимальная концентрация в плазме выше и достигается быстрее, чем при подкожном введении. Имеются данные об успешном применении высоких доз анакинры (1–10 мг/кг/день) в виде постоянных или перманентных (2 раза в день) внутривенных инфузий для лечения у пациентов гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза/синдрома активации макрофагов [331], в том числе связанных с БСВ [332–334].

Совсем недавно в сыворотках детей с критическим течением COVID-19 и мультисистемным воспалительным синдромом обнаружены нейтрализующие аутоантитела к ИЛ-1Ra [335, 336]. Примечательно, что ранее эти антитела выявлены у пациентов с IgG4-связанным

заболеванием и ассоциируются с активностью воспаления и развитием фиброза легких [337]. Однако связь между обнаружением антител и эффективностью лечения анакинрой не изучалась.

Таким образом, блокирование ИЛ-1 с использованием рекомбинантного ИЛ-1Ra анакинры следует рассматривать как перспективное направление фармакотерапии САВЗ и критических состояний у детей и взрослых, связанных с развитием гипервоспаления. Анакинра заслуживает широкого внедрения в клиническую практику в качестве жизненно необходимого и важнейшего лекарственного препарата в Российской Федерации.

Программа исследований анакинры предполагает следующие основные направления:

- Место анакинры в реализации стратегии «Лечение до достижения цели» (Treat to Target) [338] и персонализации терапии, в первую очередь у пациентов с «резистентным» (difficult-to-treat) субтипом РА [339, 340] и коморбидной патологией [341], а также у пациентов с тяжелыми формами микрокристаллических артритов, осложненных коморбидностью.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 2006;3(8):e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297
2. Szekanecz Z, McInnes IB, Schett G, Szamosi S, Benkő S, Szűcs G. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(10):585-595. doi: 10.1038/s41584-021-00652-9
3. McGonagle D, Watad A, Savić S. Mechanistic immunological based classification of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2018;17(11):1115-1123. doi: 10.1016/j.autrev.2018.06.001
4. Savić S, Caseley EA, McDermott MF. Moving towards a systems-based classification of innate immune-mediated diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(4):222-237. doi: 10.1038/s41584-020-0377-5
5. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: Back to the future. *Immunity.* 2013;39(6):1003-1018. doi: 10.1016/j.immuni.2013.11.010
6. Dinarello CA. An expanding role for interleukin-1 blockade from gout to cancer. *Mol Med.* 2014;20(Suppl 1):S43-S58. doi: 10.2119/molmed.2014.00232
7. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(1):60-77. [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(1):60-77 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
8. Doria A, Zen M, Bettio S, Gatto M, Bassi N, Nalotto L, et al. Autoinflammation and autoimmunity: bridging the divide. *Autoimmun Rev.* 2012;12(1):22-30. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.018
9. Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, Garlanda C. Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. *Immunity.* 2019;50(4):778-795. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.012
10. Migliorini P, Italiani P, Pratesi F, Puxeddu I, Boraschi D. The IL-1 family cytokines and receptors in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2020;19(9):102617. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102617
11. Schett G, Dayer JM, Manger B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(1):14-24. doi: 10.1038/nrrheum.2016.166
12. Dinarello CA. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(10):612-632. doi: 10.1038/s41584-019-0277-8
13. Betrains A, Staels F, Schrijvers R, Meyts I, Humblet-Baron S, De Langhe E, et al. Systemic autoinflammatory disease in adults. *Autoimmun Rev.* 2021;20(4):102774. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102774
14. Staels F, Collignon T, Betrains A, Gerbaux M, Willemsen M, Humblet-Baron S, et al. Monogenic adult-onset inborn errors of immunity. *Front Immunol.* 2021;12:753978. doi: 10.3389/fimmu.2021.753978
15. Krainer J, Siebenhandl S, Weinhäusel A. Systemic autoinflammatory diseases. *J Autoimmun.* 2020;109:102421. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102421
16. Nigrovic PA, Lee PY, Hoffman HM. Monogenic autoinflammatory disorders: Conceptual overview, phenotype, and clinical approach. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(5):925-937. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.017
17. Rood JE, Behrens EM. Inherited autoinflammatory syndromes. *Annu Rev Pathol.* 2022;17:227-249. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-030121-041528
18. Di Donato G, d'Angelo DM, Breda L, Chiarelli F. Monogenic autoinflammatory diseases: State of the art and future perspectives. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6360. doi: 10.3390/ijms22126360
19. Dinarello CA, Simon A, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11(8):633-652. doi: 10.1038/nrd3800
20. Malcova H, Milota T, Strizova Z, Cebecauerova D, Striz I, Sediva A, et al. Interleukin-1 blockade in polygenic autoinflammatory disorders: Where are we now? *Front Pharmacol.* 2021;11:619273. doi: 10.3389/fphar.2020.619273
21. Calabrese L, Fiocco Z, Satoh TK, Peris K, French LE. Therapeutic potential of targeting interleukin-1 family cytokines in chronic inflammatory skin diseases. *Br J Dermatol.* 2022;186(6):925-941. doi: 10.1111/bjd.20975
22. Bettiol A, Lopalco G, Emmi G, Cantarini L, Urban ML, Vitale A, et al. Unveiling the efficacy, safety, and tolerability of anti-interleukin-1 treatment in monogenic and multifactorial autoinflammatory diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(8):1898. doi: 10.3390/ijms20081898
23. Cvetkovic RS, Keating G. Anakinra. *BioDrugs.* 2002;16(4):303-311. doi: 10.2165/00063030-200216040-00005
24. Cavalli G, Dinarello CA. Anakinra therapy for non-cancer inflammatory diseases. *Front Pharmacol.* 2018;9:1157. doi: 10.3389/fphar.2018.01157

- Возможности применения анакинры для улучшения ранней диагностики САВЗ у детей и взрослых.
- Создание Российского регистра пациентов с САВЗ, которым потенциально показано лечение анакинрой.

### Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Статья предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные в статье, отражают точку зрения авторов, которая не обязательно совпадает с точкой зрения фармацевтических компаний.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы подтверждают, что получают гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).

25. Stefania S, Colia R, Cinzia R, Corrado A, Cantatore FP. Off-label use of anti-IL-1 drugs in rheumatic diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2021;35:20587384211006584. doi: 10.1177/20587384211006584
26. Maniscalco V, Abu-Rumeileh S, Mastrolia MV, Marrani E, Maccora I, Pagnini I, et al. The off-label use of anakinra in pediatric systemic autoinflammatory diseases. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20959575. doi: 10.1177/1759720X20959575
27. Hentgen V, Vinit C, Fayand A, Georgin-Lavialle S. The use of interleukine-1 inhibitors in familial mediterranean fever patients: A narrative review. *Front Immunol*. 2020;11:971. doi: 10.3389/fimmu.2020.00971
28. Rossi-Semerano L, Fautrel B, Wendling D, Hachulla E, Galeotti C, Semerano L, et al.; MAIL1 (Maladies Auto-inflammatoires et Anti-IL-1) study Group on behalf of CRI (Club Rhumatisme et Inflammation). Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France: A nationwide survey. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:19. doi: 10.1186/s13023-015-0228-7
29. Hentgen V, Koné-Paut I, Belot A, Galeotti C, Grateau G, Carbasse A, et al. Long-term follow-up and optimization of interleukin-1 inhibitors in the management of monogenic autoinflammatory diseases: Real-life data from the JIR cohort. *Front Pharmacol*. 2021;11:568865. doi: 10.3389/fphar.2020.568865
30. Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, Pras E, Feld O, Kivity S, et al. Anakinra for colchicine-resistant familial Mediterranean fever: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(4):854-862. doi: 10.1002/art.39995
31. Yin X, Tian F, Wu B, Xu T. Interventions for reducing inflammation in familial Mediterranean fever. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;3(3):CD010893. doi: 10.1002/14651858.CD010893.pub4
32. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):644-651. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208690
33. Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, Obici L, Barcellona R, Federici S, et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008;58(5):1516-1520. doi: 10.1002/art.23475
34. Grimwood C, Despert V, Jeru I, Hentgen V. On-demand treatment with anakinra: A treatment option for selected TRAPS patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(9):1749-1751. doi: 10.1093/rheumatology/kev111
35. Rigante D, Ansuini V, Bertoni B, Pugliese AL, Avallone L, Federico G, et al. Treatment with anakinra in the hyperimmunoglobulinemia D/periodic fever syndrome. *Rheumatol Int*. 2006;27(1):97-100. doi: 10.1007/s00296-006-0164-x
36. Bodar EJ, Kuijk LM, Drenth JP, van der Meer JW, Simon A, Frenkel J. On-demand anakinra treatment is effective in mevalonate kinase deficiency. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(12):2155-2158. doi: 10.1136/ard.2011.149922
37. Galeotti C, Meinzer U, Quartier P, Rossi-Semerano L, Bader-Meunier B, Pillet P, et al. Efficacy of interleukin-1-targeting drugs in mevalonate kinase deficiency. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(10):1855-1859. doi: 10.1093/rheumatology/kes097
38. Shendi HM, Walsh D, Edgar JD. Etanercept and anakinra can prolong febrile episodes in patients with hyperimmunoglobulin D and periodic fever syndrome. *Rheumatol Int*. 2012;32(1):249-251. doi: 10.1007/s00296-009-1322-8
39. Campanilho-Marques R, Brogan PA. Mevalonate kinase deficiency in two sisters with therapeutic response to anakinra: Case report and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2014;33(11):1681-1684. doi: 10.1007/s10067-014-2523-4
40. Vitale A, Obici L, Cattalini M, Lopalco G, Merlini G, Ricco N, et al. Biotechnological agents for patients with tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome-therapeutic outcome and predictors of response: Real-life data from the AIDA network. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:668173. doi: 10.3389/fmed.2021.668173
41. Gaggiano C, Rigante D, Hernández-Rodríguez J, Vitale A, Tarsia M, Soriano A, et al. Anakinra and canakinumab for patients with R92Q-associated autoinflammatory syndrome: A multicenter observational study from the AIDA Network. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X211037178. doi: 10.1177/1759720X211037178
42. Camprubí D, Mitjavila F, Arostegui JI, Corbella X. Efficacy of anakinra in an adult patient with recurrent pericarditis and cardiac tamponade as initial manifestations of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome due to the R92Q TNFRSF1A variant. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(4):510-514. doi: 10.1111/1756-185X.13029
43. Hansmann S, Lainka E, Horneff G, Holzinger D, Rieber N, Jansson AF, et al. Consensus protocols for the diagnosis and management of the hereditary autoinflammatory syndromes CAPS, TRAPS and MKD/HIDS: A German PRO-KIND initiative. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020;18(1):17. doi: 10.1186/s12969-020-0409-3
44. Soriano A, Soriano M, Espinosa G, Manna R, Emmi G, Cantarini L, et al. Current therapeutic options for the main monogenic autoinflammatory diseases and PFAPA syndrome: Evidence-based approach and proposal of a practical guide. *Front Immunol*. 2020;11:865. doi: 10.3389/fimmu.2020.00865
45. ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron KS, Brogan PA, et al. Recommendations for the management of auto-inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(9):1636-1644. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207546
46. Pardeo M, Pires Marafon D, Messia V, Garganese MC, De Benedetti F, Insalaco A. Anakinra in a cohort of children with chronic nonbacterial osteomyelitis. *J Rheumatol*. 2017;44(8):1231-1238. doi: 10.3899/jrheum.160690
47. Dierselhuys MP, Frenkel J, Wulffraat NM, Boelens JJ. Anakinra for flares of pyogenic arthritis in PAPA syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(3):406-408. doi: 10.1093/rheumatology/keh479
48. Brenner M, Ruzicka T, Plewig G, Thomas P, Herzer P. Targeted treatment of pyoderma gangrenosum in PAPA (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne) syndrome with the recombinant human interleukin-1 receptor antagonist anakinra. *Br J Dermatol*. 2009;161(5):1199-1201. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09404.x
49. Braun-Falco M, Kovnerystyy O, Lohse P, Ruzicka T. Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH) – A new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(3):409-415. doi: 10.1016/j.jaad.2010.12.025
50. Schellevis MA, Stoffels M, Hoppenreijns EP, Bodar E, Simon A, van der Meer JW. Variable expression and treatment of PAPA syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):1168-1170. doi: 10.1136/ard.2009.126185
51. Huang J, Tsang LS, Shi W, Li J. Pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa syndrome: A case report and literature review. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:856786. doi: 10.3389/fmed.2022.856786
52. Marzano AV, Ishak RS, Saibeni S, Crosti C, Meroni PL, Cugno M. Autoinflammatory skin disorders in inflammatory bowel diseases, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome: A comprehensive review and disease classification criteria. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(2):202-210. doi: 10.1007/s12016-012-8351-x
53. Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ, Dancey P, Frenkel J, van Royen-Kerkhoff A, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med*. 2009;360(23):2426-2437. doi: 10.1056/NEJMoa0807865
54. Sakran W, Shalev SA, Sakran W, Shalev SA, El-Shanti H, Uziel Y, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and deficiency of interleukin-1-receptor antagonist. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(1):94. doi: 10.1097/INF.0b013e3182700cc1
55. Aróstegui JI, Arnal C, Merino R, Modesto C, Antonia Carballo M, Moreno P, et al. NOD2 gene-associated pediatric granulomatous arthritis: clinical diversity, novel and recurrent mutations, and evidence of clinical improvement with interleukin-1 blockade in a Spanish cohort. *Arthritis Rheum*. 2007;56(11):3805-3813. doi: 10.1002/art.22966
56. Ruiz Gomez A, Couce ML, Garcia-Villoria J, Torres A, Baña Souto A, Yagüe J, et al. Clinical, genetic, and therapeutic diversity in 2 patients with severe mevalonate kinase deficiency. *Pediatrics*. 2012;129(2):e535-e539. doi: 10.1542/peds.2010-2192

57. Herlin T, Fiirgaard B, Bjerre M, Kerndrup G, Hasle H, Bing X, et al. Efficacy of anti-IL-1 treatment in Majeed syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(3):410-413. doi: 10.1136/annrheum-dis-2012-201818
58. Jéru I, Hentgen V, Normand S, Duquesnoy P, Cochet E, Delwail A, et al. Role of interleukin-1 $\beta$  in NLRP12-associated autoinflammatory disorders and resistance to anti-interleukin-1 therapy. *Arthritis Rheum.* 2011;63(7):2142-2148. doi: 10.1002/art.30378
59. Harrison SR, McGonagle D, Nizam S, Jarrett S, van der Hilst J, McDermott MF, et al. Anakinra as a diagnostic challenge and treatment option for systemic autoinflammatory disorders of undefined etiology. *JCI Insight.* 2016;1(6):e86336. doi: 10.1172/jci.insight.86336
60. Garg S, Wynne K, Omoyinmi E, Eleftheriou D, Brogan P. Efficacy and safety of anakinra for undifferentiated autoinflammatory diseases in children: A retrospective case review. *Rheumatol Adv Pract.* 2019;3(1):rkz004. doi: 10.1093/rap/rkz004
61. Subedi A, Schwartz D, Barron K, Kastner DL, Ombrello A. Interleukin-1 receptor antagonist is a potential treatment for undifferentiated autoinflammatory syndromes. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/interleukin-1-receptor-antagonist-is-a-potential-treatment-for-undifferentiated-autoinflammatory-syndromes/> (Accessed: 30<sup>th</sup> March 2022).
62. Ilowite N, Porras O, Reiff A, Rudge S, Punaro M, Martin A, et al. Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: Safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study. *Clin Rheumatol.* 2009;28(2):129-137. doi: 10.1007/s10067-008-0995-9
63. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, Pillet P, Messiaen C, Bardin C, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis.* 2011;70(5):747-754. doi: 10.1136/ard.2010.134254
64. Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med.* 2005;201(9):1479-1486. doi: 10.1084/jem.20050473
65. Gattorno M, Piccini A, Lasigliè D, Tassi S, Brisca G, Carta S, et al. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(5):1505-1515. doi: 10.1002/art.23437
66. Lequerré T, Quartier P, Rosellini D, Alaoui F, De Bandt M, Mejjad O, et al.; Société Française pour la Rhumatologie et les Maladies Inflammatoires en Pédiatrie (SOFREMIP); Club Rhumatismes et Inflammation (CRI). Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: Preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(3):302-308. doi: 10.1136/ard.2007.076034
67. Vastert SJ, de Jager W, Noordman BJ, Holzinger D, Kuis W, Prakken BJ, et al. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naïve patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: Results of a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(4):1034-1043. doi: 10.1002/art.38296
68. Kearsley-Fleet L, Beresford MW, Davies R, De Cock D, Baildam E, Foster HE, et al. Short-term outcomes in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with either tocilizumab or anakinra. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(11):94-102. doi: 10.1093/rheumatology/key262
69. Ohlsson V, Baildam E, Foster H, Jandial S, Pain C, Strike H, et al. Anakinra treatment for systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SOJIA). *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(4):555-556. doi: 10.1093/rheumatology/ken030
70. Zeff A, Hollister R, LaFleur B, Sampath P, Soep J, McNally B, et al. Anakinra for systemic juvenile arthritis: the Rocky Mountain experience. *J Clin Rheumatol.* 2009;15(4):161-164. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181a4f459
71. Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, Zeff A, Rabinovich CE, van Rossum MA, et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum.* 2011;63(2):545-555. doi: 10.1002/art.30128
72. Pardeo M, Pires Marafon D, Insalaco A, Bracaglia C, Nicolai R, Messia V, et al. Anakinra in systemic juvenile idiopathic arthritis: A single-center experience. *J Rheumatol.* 2015;42(8):1523-1527. doi: 10.3899/jrheum.141567
73. Woerner A, Uettwiller F, Melki I, Mouy R, Wouters C, Bader-Meunier B, et al. Biological treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis: Achievement of inactive disease or clinical remission on a first, second or third biological agent. *RMD Open.* 2015;1(1):e000036. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000036
74. Vitale A, Insalaco A, Sfriso P, Lopalco G, Emmi G, Cattalini M, et al. A snapshot on the on-label and off-label use of the interleukin-1 inhibitors in Italy among rheumatologists and pediatric rheumatologists: A nationwide multi-center retrospective observational study. *Front Pharmacol.* 2016;7:380. doi: 10.3389/fphar.2016.00380
75. Saccomanno B, Tibaldi J, Minoia F, Bagnasco F, Pistorio A, Guariento A, et al. Predictors of effectiveness of anakinra in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2019;46(4):416-421. doi: 10.3899/jrheum.180331
76. Ter Haar NM, van Dijkhuizen EHP, Swart JF, van Royen-Kerkhof A, El Idrissi A, et al. Treatment to target using recombinant interleukin-1 receptor antagonist as first-line monotherapy in new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: Results from a five-year follow-up study. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(7):1163-1173. doi: 10.1002/art.40865
77. Giancane G, Papa R, Vastert S, Bagnasco F, Swart JF, Quartier P, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Anakinra in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: Long-term safety from the pharmacid registry. *J Rheumatol.* 2022;49(4):398-407. doi: 10.3899/jrheum.210563
78. Vastert SJ, Jamilloux Y, Quartier P, Ohlman S, Osterling Koskinen L, Kullenberg T, et al. Anakinra in children and adults with Still's disease. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(Suppl 6):vi9-vi22. doi: 10.1093/rheumatology/kez350
79. Nordström D, Knight A, Luukkainen R, van Vollenhoven R, Rantalaiho V, Kajalainen A, et al. Beneficial effect of interleukin-1 inhibition with anakinra in adult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study. *J Rheumatol.* 2012;39(10):2008-2011. doi: 10.3899/jrheum.111549
80. Giampietro C, Ridene M, Lequerre T, Costedoat Chalumeau N, Amoura Z, Sellam J, et al.; CRI (Club Rhumatismes et Inflammation). Anakinra in adult-onset Still's disease: Long-term treatment in patients resistant to conventional therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(5):822-826. doi: 10.1002/acr.21901
81. Vercruyse F, Barnetche T, Lazaro E, Shipley E, Lifermann F, Balageas A, et al. Adult-onset Still's disease biological treatment strategy may depend on the phenotypic dichotomy. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):53. doi: 10.1186/s13075-019-1838-6
82. Laskari K, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Efficacy and long-term follow-up of IL-1R inhibitor anakinra in adults with Still's disease: A case-series study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(3):R91. doi: 10.1186/ar3366
83. Cavalli G, Franchini S, Aiello P, Guglielmi B, Berti A, Campochario C, et al. Efficacy and safety of biological agents in adult-onset Still's disease. *Scand J Rheumatol.* 2015;44(4):309-314. doi: 10.3109/03009742.2014.992949
84. Colafrancesco S, Priori R, Valesini G, Argolini L, Baldissera E, Bartoloni E, et al. Response to interleukin-1 inhibitors in 140 Italian patients with adult-onset Still's disease: A multicentre retrospective observational study. *Front Pharmacol.* 2017;8:369. doi: 10.3389/fphar.2017.00369
85. Dall'Ara F, Frassi M, Tincani A, Airò P. A retrospective study of patients with adult-onset Still's disease: Is pericarditis a possible predictor for biological disease-modifying anti-rheumatic drugs need? *Clin Rheumatol.* 2016;35(8):2117-2123. doi: 10.1007/s10067-015-3164-y

86. Gerfaud-Valentin M, Maucourt-Boulch D, Hot A, Iwaz J, Ninet J, Durieu I, et al. Adult-onset Still disease: Manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(2):91-99. doi: 10.1097/MD.0000000000000021
87. Iliou C, Papagoras C, Tsifetaki N, Voulgari PV, Drosos AA. Adult-onset Still's disease: Clinical, serological and therapeutic considerations. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(1):47-52.
88. Lequerré T, Quartier P, Rosellini D, Alaoui F, De Bandt M, Mejjad O, et al. Société Francophone pour la Rhumatologie et les Maladies Inflammatoires en Pédiatrie (SOFREMIP); Club Rhumatismes et Inflammation (CRI). Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: Preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(3):302-308. doi: 10.1136/ard.2007.076034
89. Naumann L, Feist E, Natusch A, Langen S, Krause A, Buttgerit F, et al. IL1-receptor antagonist anakinra provides long-lasting efficacy in the treatment of refractory adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):466-467. doi: 10.1136/ard.2009.108068
90. Sfriso P, Priori R, Valesini G, Rossi S, Montecucco CM, D'Ascanio A, et al. Adult-onset Still's disease: An Italian multicentre retrospective observational study of manifestations and treatments in 245 patients. *Clin Rheumatol*. 2016;35(7):1683-1689. doi: 10.1007/s10067-016-3308-8
91. Ortiz-Sanjuán F, Blanco R, Riancho-Zarrabeitia L, Castañeda S, Olivé A, Riveros A, et al. Efficacy of anakinra in refractory adult-onset Still's disease: multicenter study of 41 patients and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(39):e1554. doi: 10.1097/MD.0000000000001554
92. Vitale A, Cavalli G, Colafrancesco S, Priori R, Valesini G, Argolini LM, et al. Long-term retention rate of anakinra in adult onset Still's disease and predictive factors for treatment response. *Front Pharmacol*. 2019;10:296. doi: 10.3389/fphar.2019.00296
93. Campochiaro C, Farina N, Tomelleri A, De Luca G, Baldissera E, Cavalli G, et al. Drug retention rates of biological agents in adult onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(1):1-6. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.09.014
94. Nordström D, Knight A, Luukkainen R, van Vollenhoven R, Rantalaiho V, Kajalainen A, Brun JG, et al. Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study. *J Rheumatol*. 2012;39(10):2008-2011. doi: 10.3899/jrheum.111549
95. Giacomelli R, Sota J, Ruscitti P, Campochiaro C, Colafrancesco S, Dagna L, et al. The treatment of adult-onset Still's disease with anakinra, a recombinant human IL-1 receptor antagonist: A systematic review of literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(1):187-195.
96. Kedor C, Tomaras S, Baeumer D, Feist E. Update on the therapy of adult-onset Still's disease with a focus on IL-1-inhibition: A systematic review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X211059598. doi: 10.1177/1759720X211059598
97. Ruscitti P, Ursini F, Sota J, De Giorgio R, Cantarini L, Giacomelli R. The reduction of concomitant glucocorticoids dosage following treatment with IL-1 receptor antagonist in adult onset Still's disease. A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20933133. doi: 10.1177/1759720X20933133
98. Janssen CA, Oude Voshaar MAH, Vonkeman HE, Jansen TLTA, Janssen M, Kok MR, et al. Anakinra for the treatment of acute gout flares: A randomized, double-blind, placebo-controlled, active-comparator, non-inferiority trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jan 2. doi: 10.1093/rheumatology/key402
99. Saag KG, Khanna PP, Keenan RT, Ohlman S, Osterling Koskinen L, Sparve E, et al. A randomized, phase II study evaluating the efficacy and safety of anakinra in the treatment of gout flares. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(8):1533-1542. doi: 10.1002/art.41699
100. Ottaviani S, Moltó A, Ea HK, Neveu S, Gill G, Brunier L, et al. Efficacy of anakinra in gouty arthritis: A retrospective study of 40 cases. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):R123. doi: 10.1186/ar4303
101. Ghosh P, Cho M, Rawat G, Simkin PA, Gardner GC. Treatment of acute gouty arthritis in complex hospitalized patients with anakinra. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(8):1381-1384. doi: 10.1002/acr.21989
102. Thueringer JT, Doll NK, Gertner E. Anakinra for the treatment of acute severe gout in critically ill patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(1):81-85. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.02.006
103. Loustau C, Rosine N, Forien M, Ottaviani S, Juge PA, Lioté F, et al. Effectiveness and safety of anakinra in gout patients with stage 4–5 chronic kidney disease or kidney transplantation: A multicentre, retrospective study. *Joint Bone Spine*. 2018;85(6):755-760. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.03.015
104. Aouba A, Deshayes S, Frenzel L, Decottignies A, Pressiat C, Biennu B, et al. Efficacy of anakinra for various types of crystal-induced arthritis in complex hospitalized patients: A case series and review of the literature. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:792173. doi: 10.1155/2015/792173
105. Saad Shaukat MH, Shabbir MA, Singh S, Torosoff M, Peredo-Wende R. Anakinra for colchicine-intolerant/colchicine-resistant acute gout flare precipitated by decompensated heart failure. *Ir J Med Sci*. 2021;190(1):129-131. doi: 10.1007/s11845-020-02322-3
106. Hassantoufighi A, Alejandro P, Collins CE, Constantinescu F, Bhargava J. Efficacy and safety of anakinra in congestive heart failure patients, including LVAD, with acute gouty arthritis: A retrospective study of 36 patients at an academic medical center. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-anakinra-in-congestive-heart-failure-patients-including-lvad-with-acute-gouty-arthritis-a-retrospective-study-of-36-patients-at-an-academic-medical-center> (Accessed 30<sup>th</sup> March 2022).
107. Sharma E, Pedersen B, Terkeltaub R. Patients prescribed anakinra for acute gout have baseline increased burden of hyperuricemia, tophi, and comorbidities, and ultimate all-cause mortality. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2019;12:1179544119890853. doi: 10.1177/1179544119890853
108. Jeria Navarro S, Park H, Pou MA, Calvo-Aranda E, Diaz-Torne C. AB0643 IL-1 blockage with anakinra in gout patients. Scoping review of the published literature. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:1354-1355.
109. Desmarais J, Chu CQ. Utility of anakinra in acute crystalline diseases: A retrospective study comparing a university hospital with a veterans affairs medical center. *J Rheumatol*. 2019;46(7):748-750. doi: 10.3899/jrheum.180393
110. Moltó A, Ea HK, Richette P, Bardin T, Lioté F. Efficacy of anakinra for refractory acute calcium pyrophosphate crystal arthritis. *Joint Bone Spine*. 2012;79(6):621-623. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.01.010
111. Ottaviani S, Brunier L, Sibilia J, Maurier F, Ardizzone M, Wendling D, et al. Efficacy of anakinra in calcium pyrophosphate crystal-induced arthritis: A report of 16 cases and review of the literature. *Joint Bone Spine*. 2013;80(2):178-182. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.07.018
112. Thomas M, Forien M, Palazzo E, Dieudé P, Ottaviani S. Efficacy and tolerance of anakinra in acute calcium pyrophosphate crystal arthritis: A retrospective study of 33 cases. *Clin Rheumatol*. 2019;38(2):425-430. doi: 10.1007/s10067-018-4272-2
113. Doaré E, Robin F, Racapé H, Le Méloé G, Orione C, Guggenbuhl P, et al. Features and outcomes of microcrystalline arthritis treated by biologics: A retrospective study. *Rheumatol Ther*. 2021;8(3):1241-1253. doi: 10.1007/s40744-021-00335-7
114. Liew JW, Gardner GC. Use of anakinra in hospitalized patients with crystal-associated arthritis. *J Rheumatol*. 2019;46(10):1345-1349. doi: 10.3899/jrheum.181018
115. Cipolletta E, Di Matteo A, Scanu A, Isidori M, Di Battista J, Punzi L, et al. Biologics in the treatment of calcium pyrophosphate deposition disease: A systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(5):1001-1007.
116. Dumusc A, Pazar Maldonado B, Benaim C, Zufferey P, Aubry-Rozier B, So A. Anakinra compared to prednisone in the treatment

- of acute CPPD crystal arthritis: A randomized controlled double-blinded pilot study. *Joint Bone Spine*. 2021;88(2):105088. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.105088
117. Zufferey P, So A. A pilot study of IL-1 inhibition in acute calcific periartthritis of the shoulder. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(3):465-467. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202380
  118. Zufferey P, Valcov R, Thomas M, Dumusc A, Forien M, So A, et al. Efficacy of anakinra in acute hydroxyapatite calcification-induced joint pain: A retrospective study of 23 cases. *Joint Bone Spine*. 2019;86(1):83-88. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.05.008
  119. Tan AL, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Fraser A, Emery P, McGonagle D. Efficacy of anakinra in active ankylosing spondylitis: A clinical and magnetic resonance imaging study. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9):1041-1045. doi: 10.1136/ard.2004.020800
  120. Jung N, Hellmann M, Hoheisel R, Lehmann C, Haase I, Perniok A, et al. An open-label pilot study of the efficacy and safety of anakinra in patients with psoriatic arthritis refractory to or intolerant of methotrexate (MTX). *Clin Rheumatol*. 2010;29(10):1169-1173. doi: 10.1007/s10067-010-1504-5
  121. Chevalier X, Goupille P, Beaulieu AD, Burch FX, Bensen WG, Conrozier T, et al. Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009;61(3):344-352. doi: 10.1002/art.24096
  122. Bacconnier L, Jorgensen C, Fabre S. Erosive osteoarthritis of the hand: clinical experience with anakinra. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):1078-1079. doi: 10.1136/ard.2008.094284
  123. Varan O, Babaoglu H, Atas N, Satis H, Salman RB, Tufan A, et al. Response to anakinra in 3 patients with erosive osteoarthritis. *J Clin Rheumatol*. 2021;27(2):e52-e53. doi: 10.1097/RHU.0000000000000861
  124. Meng F, Li H, Feng H, Long H, Yang Z, Li J, et al. Efficacy and safety of biologic agents for the treatment of osteoarthritis: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022;14:1759720X221080377. doi: 10.1177/1759720X221080377
  125. Schuster C, Kränke B, Aberer E, Arbab E, Sturm G, Aberer W. Schnitzler syndrome: Response to anakinra in two cases and a review of the literature. *Int J Dermatol*. 2009;48(11):1190-1194. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04151.x
  126. Vandenhende MA, Bentaberry F, Morlat P, Bonnet F. Anakinra: An effective treatment in the Schnitzler syndrome. *Joint Bone Spine*. 2011;78(6):636-637. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.03.021
  127. Sönnichsen A, Saulite I, Mangana J, Kerl K, Mehra T, Desislava I, et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) for Schnitzler syndrome. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(5):436-438. doi: 10.3109/09546634.2015.1136048
  128. Gouveia AI, Micaelo M, Pierdomenico F, Freitas JP. Schnitzler syndrome: A dramatic response to anakinra. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6(2):299-302. doi: 10.1007/s13555-016-0108-7
  129. Koch A, Tchernev G, Chokoeva AA, Lotti T, Wollina U. Schnitzler syndrome responding to interleukin-1 antagonist anakinra. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2015;29(Suppl 1):19-21.
  130. Gran JT, Midtvedt Ø, Haug S, Aukrust P. Treatment of Schnitzler's syndrome with anakinra: Report of three cases and review of the literature. *Scand J Rheumatol*. 2011;40(1):74-79. doi: 10.3109/03009742.2010.493894
  131. Crisafulli F, Vitale A, Airò P, Grigis M, Gaggiano C, Dagna L, et al. Retention rate of IL-1 inhibitors in Schnitzler's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2022 Jan 12. doi: 10.55563/clinexprheumatol/14hu2k
  132. Néel A, Henry B, Barbarot S, Masseau A, Perrin F, Bernier C, et al. Long-term effectiveness and safety of interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) in Schnitzler's syndrome: A French multicenter study. *Autoimmun Rev*. 2014;13(10):1035-1041. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.031
  133. Bixio R, Rossini M, Giollo A. Efficacy of interleukin-1 blockade in Schnitzler's syndrome without detectable monoclonal gammopathy: A case-based review. *Clin Rheumatol*. 2021;40(7):2973-2977. doi: 10.1007/s10067-020-065501-w
  134. Besada E, Nossent H. Dramatic response to IL-1-RA treatment in longstanding multidrug resistant Schnitzler's syndrome: A case report and literature review. *Clin Rheumatol*. 2010;29(5):567-571. doi: 10.1007/s10067-010-1375-9
  135. Botsios C, Sfriso P, Furlan A, Punzi L, Dinarello CA. Resistant Behçet disease responsive to anakinra. *Ann Intern Med*. 2008;149(4):284-286. doi: 10.7326/0003-4819-149-4-200808190-00018
  136. Grayson PC, Yazici Y, Merideth M, Sen HN, Davis M, Novakovich E, et al. Treatment of mucocutaneous manifestations in Behçet's disease with anakinra: A pilot open-label study. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):69. doi: 10.1186/s13075-017-1222-3
  137. Fabiani C, Vitale A, Rigante D, Emmi G, Lopalco G, Di Scala G, et al. The presence of uveitis is associated with a sustained response to the interleukin (IL)-1 inhibitors anakinra and canakinumab in Behçet's disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(2):298-304. doi: 10.1080/09273948.2018.1511810
  138. Fabiani C, Vitale A, Emmi G, Lopalco G, Vannozzi L, Guerriero S, et al. Interleukin (IL)-1 inhibition with anakinra and canakinumab in Behçet's disease-related uveitis: A multicenter retrospective observational study. *Clin Rheumatol*. 2017;36(1):191-197. doi: 10.1007/s10067-016-3506-4
  139. Cantarini L, Vitale A, Scalini P, Dinarello CA, Rigante D, Franceschini R, et al. Anakinra treatment in drug-resistant Behçet's disease: A case series. *Clin Rheumatol*. 2015;34(7):1293-1301. doi: 10.1007/s10067-013-2443-8
  140. Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, Vitale A, Bacherini D, Vannozzi L, et al. Long-term efficacy and safety of anakinra in a patient with Behçet's disease and concomitant tuberculosis infection. *Int J Dermatol*. 2017;56(2):218-220. doi: 10.1111/ijd.13337
  141. Bettiol A, Silvestri E, Di Scala G, Amedei A, Becatti M, Fiorillo C, et al. The right place of interleukin-1 inhibitors in the treatment of Behçet's syndrome: A systematic review. *Rheumatol Int*. 2019;39(6):971-990. doi: 10.1007/s00296-019-04259-y
  142. Vitale A, Rigante D, Caso F, Franceschini R, Cantarini L. Interleukin-1 blockade in neuro-Behçet's disease: A case-based reflection. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(8):1046-1049. doi: 10.1111/1756-185X.12680
  143. Cantarini L, Lopalco G, Caso F, Costa L, Iannone F, Lapadula G, et al. Effectiveness and tuberculosis-related safety profile of interleukin-1 blocking agents in the management of Behçet's disease. *Autoimmun Rev*. 2015;14(1):1-9. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.008
  144. Botsios C, Sfriso P, Punzi L, Todesco S. Non-complementaemic urticarial vasculitis: Successful treatment with the IL-1 receptor antagonist, anakinra. *Scand J Rheumatol*. 2007;36(3):236-237. doi: 10.1080/03009740600938647
  145. Delluc A, Limal N, Puéchal X, Francès C, Piette JC, Cacoub P. Efficacy of anakinra, an IL1 receptor antagonist, in refractory Sweet syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(2):278-279. doi: 10.1136/ard.2006.068254
  146. Kluger N, Gil-Bistes D, Guillot B, Bessis D. Efficacy of anti-interleukin-1 receptor antagonist anakinra (Kineret®) in a case of refractory Sweet's syndrome. *Dermatology*. 2011;222(2):123-127. doi: 10.1159/000326112
  147. Shahid Z, Kalayanamitra R, Patel R, Groff A, Jain R. Refractory Sweet syndrome treated with anakinra. *Cureus*. 2019;11(4):e4536. doi: 10.7759/cureus.4536
  148. Lipsker D, Perrigouard C, Foubert A, Cribier B. Anakinra for difficult-to-treat neutrophilic panniculitis: IL-1 blockade as a promising treatment option for neutrophil-mediated inflammatory skin disease. *Dermatology*. 2010;220(3):264-267. doi: 10.1159/000280436
  149. Aubert O, Aouba A, Deshayes S, Geogin-Lavialle S, Rieu P, Hermine O. Favorable radiological outcome of skeletal Erdheim – Chester disease involvement with anakinra. *Joint Bone Spine*. 2013;80(2):206-207. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.07.005
  150. Killu AM, Liang JJ, Jaffe AS. Erdheim – Chester disease with cardiac involvement successfully treated with anakinra. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):e115-e117. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.04.057

151. Courcoul A, Vignot E, Chapurlat R. Successful treatment of Erdheim – Chester disease by interleukin-1 receptor antagonist protein. *Joint Bone Spine*. 2014;81(2):175-177. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.06.013
152. Darstein F, Kirschev S, Heckl S, Rahman F, Schwarting A, Schuchmann M, et al. Successful treatment of Erdheim – Chester disease with combination of interleukin-1-targeting drugs and high-dose glucocorticoids. *Intern Med J*. 2014;44(1):90-92. doi: 10.1111/imj.12329
153. Cohen PR, Kurzrock R. Anakinra-responsive lichen planus in a woman with Erdheim – Chester disease: A therapeutic enigma. *Dermatol Online J*. 2014;20(1):21241.
154. Tomelleri A, Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, D’Aliberti T, Tresoldi M, Dagna L. Treating heart inflammation with interleukin-1 blockade in a case of Erdheim – Chester disease. *Front Immunol*. 2018;9:1233. doi: 10.3389/fimmu.2018.01233
155. Cohen-Aubart F, Maksud P, Saadoun D, Drier A, Charlotte F, Cluzel P, et al. Variability in the efficacy of the IL1 receptor antagonist anakinra for treating Erdheim – Chester disease. *Blood*. 2016;127(11):1509-1512. doi: 10.1182/blood-2015-09-672667
156. Diamond EL, Abdel-Wahab O, Durham BH, Dogan A, Ozkaya N, Brody L, et al. Anakinra as efficacious therapy for 2 cases of intracranial Erdheim – Chester disease. *Blood*. 2016;128(14):1896-1898. doi: 10.1182/blood-2016-06-725143
157. Tomelleri A, Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, D’Aliberti T, Tresoldi M, et al. Treating heart inflammation with interleukin-1 blockade in a case of Erdheim – Chester disease. *Front Immunol*. 2018;9:1233. doi: 10.3389/fimmu.2018.01233
158. Wendling D, Prati C, Aubin F. Anakinra treatment of SAPHO syndrome: Short-term results of an open study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):1098-1100. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200743
159. Cantarini L, Vitale A, Galeazzi M, Frediani B. A case of resistant adult-onset periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome responsive to anakinra. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(4):593.
160. Leslie KS, Tripathi SV, Nguyen TV, Pauli M, Rosenblum MD. An open-label study of anakinra for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):243-251. doi: 10.1016/j.jaad.2013.09.044
161. Tzanetakou V, Kanni T, Giatrakou S, Katoulis A, Papadavid E, Netea MG, et al. Safety and efficacy of anakinra in severe hidradenitis suppurativa: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2016;152(1):52-59. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.3903
162. Zarchi K, Dufour DN, Jemec GB. Successful treatment of severe hidradenitis suppurativa with anakinra. *JAMA Dermatol*. 2013;149(10):1192-1194. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.5377
163. André R, Marescaillier H, Gabay C, Pittet B, Laffitte E. Long-term therapy with anakinra in hidradenitis suppurativa in three patients. *Int J Dermatol*. 2019;58(11):e208-e209. doi: 10.1111/ijd.14596
164. van der Zee HH, Prens EP. Failure of anti-interleukin-1 therapy in severe hidradenitis suppurativa: A case report. *Dermatology*. 2013;226(2):97-100. doi: 10.1159/000343221
165. Russo V, Alikhan A. Failure of anakinra in a case of severe hidradenitis suppurativa. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(6):772-774.
166. Galeotti C, Tran TA, Franchi-Abella S, Fabre M, Pariente D, Koné-Paut I. IL-1RA agonist (anakinra) in the treatment of multifocal castleman disease: Case report. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30(12):920-924. doi: 10.1097/MPH.0b013e31818ab31f
167. El-Osta H, Janku F, Kurzrock R. Successful treatment of Castleman’s disease with interleukin-1 receptor antagonist (Anakinra). *Mol Cancer Ther*. 2010;9(6):1485-1488. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0156
168. Soudet S, Fajgenbaum D, Delattre C, Forestier A, Hachulla E, Hatron PY, et al. Schnitzler syndrome co-occurring with idiopathic multicentric Castleman disease that responds to anti-IL-1 therapy: A case report and clue to pathophysiology. *Curr Res Transl Med*. 2018;66(3):83-86. doi: 10.1016/j.retram.2018.06.001
169. O’Connor C, Gallagher C, Hollywood A, Paul L, O’Connell M. Anakinra for recalcitrant pyoderma gangrenosum. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(8):1558-1560. doi: 10.1111/ced.14809
170. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum*. 1998;41(12):2196-2204. doi: 10.1002/1529-0131(199812)41:12<2196::AID-ART15>3.0.CO;2-2
171. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: Results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002;46(3):614-624. doi: 10.1002/art.10141
172. Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, Handel ML, Burmester GR, Tesser J, et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: A large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(4):927-934. doi: 10.1002/art.10870
173. Nuki G, Bresnihan B, Bear MB, McCabe D; European Group of Clinical Investigators. Long-term safety and maintenance of clinical improvement following treatment with anakinra (recombinant human interleukin-1 receptor antagonist) in patients with rheumatoid arthritis: Extension phase of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002;46(11):2838-2846. doi: 10.1002/art.10578
174. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, Shergy WJ, et al.; 990145 Study Group. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9):1062-1068. doi: 10.1136/ard.2003.016014
175. Schiff MH, DiVittorio G, Tesser J, Fleischmann R, Schechtman J, Hartman S, et al. The safety of anakinra in high-risk patients with active rheumatoid arthritis: six-month observations of patients with comorbid conditions. *Arthritis Rheum*. 2004;50(6):1752-1760. doi: 10.1002/art.20277
176. Fleischmann RM, Tesser J, Schiff MH, Schechtman J, Burmester GR, Bennett R, et al. Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(8):1006-1012. doi: 10.1136/ard.2005.048371
177. Clark W, Jobanputra P, Barton P, Burls A. The clinical and cost-effectiveness of anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis in adults: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess*. 2004;8(18):iii-105. doi: 10.3310/hta8180
178. Mertens M, Singh JA. Anakinra for rheumatoid arthritis: A systematic review. *J Rheumatol*. 2009;36(6):1118-1125. doi: 10.3899/jrheum.090074
179. Bedaiwi MK, Almaghlouth I, Omair MA. Effectiveness and adverse effects of anakinra in treatment of rheumatoid arthritis: A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(24):7833-7839. doi: 10.26355/eurrev\_202112\_27630
180. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia M, Emery P, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: A systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):516-528. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204577
181. Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD007848. doi: 10.1002/14651858.CD007848.pub2
182. Nikfar S, Saiyarsarai P, Tigabu BM, Abdollahi M. Efficacy and safety of interleukin-1 antagonists in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2018;38(8):1363-1383. doi: 10.1007/s00296-018-4041-1
183. Ruscitti P, Masedu F, Alvaro S, Airo P, Battafarano N, Cantarini L, et al. Anti-interleukin-1 treatment in patients

- with rheumatoid arthritis and type 2 diabetes (TRACK): A multi-centre, open-label, randomised controlled trial. *PLoS Med.* 2019;16(9):e1002901. doi: 10.1371/journal.pmed.1002901
184. Ruscitti P, Berardicurti O, Cipriani P, Giacomelli R; TRACK study group. Benefits of anakinra versus TNF inhibitors in rheumatoid arthritis and type 2 diabetes: Long-term findings from participants furtherly followed-up in the TRACK study, a multi-centre, open-label, randomised, controlled trial. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(2):403-406.
  185. Ostendorf B, Iking-Konert C, Kurz K, Jung G, Sander O, Schneider M. Preliminary results of safety and efficacy of the interleukin 1 receptor antagonist anakinra in patients with severe lupus arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(4):630-633. doi: 10.1136/ard.2004.025858
  186. Norheim KB, Harboe E, Gøransson LG, Omdal R. Interleukin-1 inhibition and fatigue in primary Sjögren's syndrome – A double blind, randomised clinical trial. *PLoS One.* 2012;7(1):e30123. doi: 10.1371/journal.pone.0030123
  187. Ly KH, Stürmegg J, Liozon E, Michel M, Fain O, Fauchais AL. Interleukin-1 blockade in refractory giant cell arteritis. *Joint Bone Spine.* 2014;81(1):76-78. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.06.004
  188. Brucato A, Imazio M, Gattorno M, Lazaros G, Maestroni S, Carraro M, et al. Effect of anakinra on recurrent pericarditis among patients with colchicine resistance and corticosteroid dependence: The AIRTRIP randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316(18):1906-1912. doi: 10.1001/jama.2016.15826
  189. Imazio M, Andreis A, De Ferrari GM, Cremer PC, Mardigyan V, Maestroni S, et al. Anakinra for corticosteroid-dependent and colchicine-resistant pericarditis: The IRAP (International Registry of Anakinra for Pericarditis) study. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(9):956-964. doi: 10.1177/2047487319879534
  190. Picco P, Brisca G, Traverso F, Loy A, Gattorno M, Martini A. Successful treatment of idiopathic recurrent pericarditis in children with interleukin-1beta receptor antagonist (anakinra): An unrecognized autoinflammatory disease? *Arthritis Rheum.* 2009;60(1):264-268. doi: 10.1002/art.24174
  191. Scardapane A, Brucato A, Chiarelli F, Breda L. Efficacy of an interleukin-1β receptor antagonist (anakinra) in idiopathic recurrent pericarditis. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(8):1989-1991. doi: 10.1007/s00246-012-0532-0
  192. Finetti M, Insalaco A, Cantarini L, Meini A, Breda L, Alessio M, et al. Long-term efficacy of interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) in corticosteroid-dependent and colchicine-resistant recurrent pericarditis. *J Pediatr.* 2014;164(6):1425-1431.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.01.065
  193. Camacho-Lovillo M, Méndez-Santos A. Successful treatment of idiopathic recurrent pericarditis with interleukin-1 receptor antagonist (Anakinra). *Pediatr Cardiol.* 2013;34(5):1293-1294. doi: 10.1007/s00246-013-0663-y
  194. Andreis A, Imazio M, Giustetto C, Brucato A, Adler Y, De Ferrari GM. Anakinra for constrictive pericarditis associated with incessant or recurrent pericarditis. *Heart.* 2020;106(20):1561-1565. doi: 10.1136/heartjnl-2020-316898
  195. Jain S, Thongprayoon C, Espinosa RE, Hayes SN, Klarich KW, Cooper LT, et al. Effectiveness and safety of anakinra for management of refractory pericarditis. *Am J Cardiol.* 2015;116(8):1277-1279. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.07.047
  196. Vassilopoulos D, Lazaros G, Tsioufis C, Vasileiou P, Stefanadis C, Pectasides D. Successful treatment of adult patients with idiopathic recurrent pericarditis with an interleukin-1 receptor antagonist (anakinra). *Int J Cardiol.* 2012;160(1):66-68. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.05.086
  197. Lazaros G, Vasileiou P, Koutsianas C, Antonatou K, Stefanadis C, Pectasides D, et al. Anakinra for the management of resistant idiopathic recurrent pericarditis. Initial experience in 10 adult cases. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(12):2215-2217. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205990
  198. Lazaros G, Vasileiou P, Danias P, Koutsianas C, Vlachopoulos C, Tousoulis D, et al. Effusive-constrictive pericarditis successfully treated with anakinra. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(6):945.
  199. D'Elia E, Brucato A, Pedrotti P, Valenti A, De Amici M, Fiocca L, et al. Successful treatment of subacute constrictive pericarditis with interleukin-1β receptor antagonist (anakinra). *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(2):294-295.
  200. Cavalli G, Foppoli M, Cabrini L, Dinarello CA, Tresoldi M, Dagna L. Interleukin-1 receptor blockade rescues myocarditis-associated end-stage heart failure. *Front Immunol.* 2017;8:131. doi: 10.3389/fimmu.2017.00131
  201. Schatz A, Trankle C, Yassen A, Chipko C, Rajab M, Abouzaki N, et al. Resolution of pericardial constriction with Anakinra in a patient with effusive-constrictive pericarditis secondary to rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol.* 2016;223:215-216. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.131
  202. Raffèiner B, Botsios C, Dinarello C, Ometto F, Punzi L, Ramonda R. Adult-onset Still's disease with myocarditis successfully treated with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra. *Joint Bone Spine.* 2011;78(1):100-101. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.09.014
  203. Thallapally VK, Gupta S, Gundepalli SG, Nahas J. Use of Anakinra in steroid dependent recurrent pericarditis: A case report and review of literature. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2021;11(4):543-546. doi: 10.1080/20009666.2021.1933716
  204. Rodríguez-González M, Ruiz-González E, Castellano-Martínez A. Anakinra as rescue therapy for steroid-dependent idiopathic recurrent pericarditis in children: Case report and literature review. *Cardiol Young.* 2019;29(2):241-243. doi: 10.1017/S1047951118002020
  205. Wohlford GF, Buckley LF, Vecchié A, Kadariya D, Markley R, Trankle CR, et al. Acute effects of interleukin-1 blockade using anakinra in patients with acute pericarditis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020;76(1):50-52. doi: 10.1097/FJC.0000000000000847
  206. Dagan A, Langevitz P, Shoenfeld Y, Shovman O. Anakinra in idiopathic recurrent pericarditis refractory to immunosuppressive therapy; a preliminary experience in seven patients. *Autoimmun Rev.* 2019;18(6):627-631. doi: 10.1016/j.autrev.2019.01.005
  207. Imazio M, Andreis A, Piroli F, Lazaros G, Gattorno M, Lewinter M, et al. Anti-interleukin 1 agents for the treatment of recurrent pericarditis: A systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2021;heartjnl-2020-318869. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318869
  208. Van Tassel BW, Abouzaki NA, Oddi Erdle C, Carbone S, Trankle CR, Melchior RD, et al. Interleukin-1 blockade in acute decompensated heart failure: A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2016;67(6):544-551. doi: 10.1097/FJC.0000000000000378
  209. Van Tassel BW, Canada J, Carbone S, Trankle C, Buckley L, Oddi Erdle C, et al. Interleukin-1 blockade in recently decompensated systolic heart failure: results from REDHART (Recently Decompensated Heart Failure Anakinra Response Trial). *Circ Heart Fail.* 2017;10(11):e004373. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004373
  210. Van Tassel BW, Trankle CR, Canada JM, Carbone S, Buckley L, Kadariya D, et al. IL-1 blockade in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2018;11(8):e005036. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005036
  211. Abbate A, Van Tassel BW, Biondi-Zoccai G, Kontos MC, Grizzard JD, Spillman DW, et al. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on adverse cardiac remodeling and heart failure after acute myocardial infarction [from the Virginia Commonwealth University-Anakinra Remodeling Trial (2) (VCU-ART2) pilot study]. *Am J Cardiol.* 2013;111(10):1394-1400. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.01.287
  212. Van Tassel BW, Arena R, Biondi-Zoccai G, Canada JM, Oddi C, Abouzaki NA, et al. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on aerobic exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction (from the D-HART pilot study). *Am J Cardiol.* 2014;113(2):321-327. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.08.047
  213. Saad Shaikat MH, Shabbir MA, Singh S, Torosoff M, Pered-Wende R. Anakinra for colchicine-intolerant/colchicine-resistant



- acute gout flare precipitated by decompensated heart failure. *Ir J Med Sci.* 2021;190(1):129-131. doi: 10.1007/s11845-020-02322-3
214. Sonnino C, Christopher S, Oddi C, Toldo S, Falcao RA, Melchior RD, et al. Leukocyte activity in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction treated with anakinra. *Mol Med.* 2014;20(1):486-489. doi: 10.2119/molmed.2014.00121
215. Canada JM, Van Tassell BW, Christopher S, Oddi C, Abouzaki NA, Gambill ML, et al. Clinical predictors of response to anakinra in patients with heart failure. *Int J Cardiol.* 2014;173(3):537-539. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.03.023
216. Abbate A, Kontos MC, Abouzaki NA, Melchior RD, Thomas C, Van Tassell BW, et al. Comparative safety of interleukin-1 blockade with anakinra in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (from the VCU-ART and VCU-ART2 pilot studies). *Am J Cardiol.* 2015;115(3):288-292. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.11.003
217. Abbate A, Trankle CR, Buckley LF, Lipinski MJ, Appleton D, Kadariya D, et al. Interleukin-1 blockade inhibits the acute inflammatory response in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(5):e014941. doi: 10.1161/JAHA.119.014941
218. Abbate A, Wohlford GF, Del Buono MG, Chiabrando JG, Markley R, Turlington J, et al. Interleukin-1 blockade with Anakinra and heart failure following ST-segment elevation myocardial infarction: results from a pooled analysis of the VCUART clinical trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021 Oct 7:pwab075. doi: 10.1093/ehjcvp/pwab075
219. Del Buono MG, Damonte JI, Trankle CR, Kadariya D, Carbone S, Thomas G, et al. Effect of interleukin-1 blockade with anakinra on leukocyte count in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Sci Rep.* 2022;12(1):1254. doi: 10.1038/s41598-022-05374-w
220. De Vita S, De Biasio M, Zabotti A, Morocutti G, Quartuccio L, De Marchi G, et al. Successful treatment of complicated pericarditis after myocardial infarction with interleukin-1 blocker. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(2):445-447. doi: 10.1093/rheumatology/kez307
221. Noji Y. Anakinra in fulminant myocarditis: Targeting interleukin-1 and the inflammasome formation. *Crit Care Med.* 2016;44(8):1630-1631. doi: 10.1097/CCM.0000000000001769
222. Cavalli G, Pappalardo F, Mangieri A, Dinarello CA, Dagna L, Tresoldi M. Treating life-threatening myocarditis by blocking interleukin-1. *Crit Care Med.* 2016;44(8):e751-e754. doi: 10.1097/CCM.0000000000001654
223. Bello F, Marchi A, Prisco D, Olivotto I, Emmi G. Antiarrhythmic efficacy of anakinra in a young patient with autoimmune lymphocytic myocarditis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(11):e88-e90. doi: 10.1093/rheumatology/keaa207
224. De Luca G, Campochiaro C, Dinarello CA, Dagna L, Cavalli G. Treatment of dilated cardiomyopathy with interleukin-1 inhibition. *Ann Intern Med.* 2018;169(11):819-820. doi: 10.7326/L18-0315
225. Lopalco G, Venerito V, Brucato A, Emmi G, Giacomelli R, Cauli A, et al. Anakinra effectiveness in refractory polyserositis: An Italian multicenter study. *Joint Bone Spine.* 2022;89(2):105299. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105299
226. Cohen S, Tacke CE, Straver B, Meijer N, Kuipers IM, Kuijpers TW. A child with severe relapsing Kawasaki disease rescued by IL-1 receptor blockade and extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(12):2059-2061. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201658
227. Shafferman A, Birmingham JD, Cron RQ. High dose Anakinra for treatment of severe neonatal Kawasaki disease: A case report. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014;12:26. doi: 10.1186/1546-0096-12-26
228. Sánchez-Manubens J, Gelman A, Franch N, Teodoro S, Palacios JR, Rudi N, et al. A child with resistant Kawasaki disease successfully treated with anakinra: A case report. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):102. doi: 10.1186/s12887-017-0852-6
229. Guillaume MP, Reumaux H, Dubos F. Usefulness and safety of anakinra in refractory Kawasaki disease complicated by coronary artery aneurysm. *Cardiol Young.* 2018;28(5):739-742. doi: 10.1017/S1047951117002864
230. Blonz G, Lacroix S, Benbrik N, Warin-Fresse K, Masseur A, Trewick D, et al. Severe late-onset Kawasaki disease successfully treated with anakinra. *J Clin Rheumatol.* 2020;26(2):e42-e43. doi: 10.1097/RHU.0000000000000814
231. Kone-Paut I, Cimaz R, Herberg J, Bates O, Carbasse A, Saulnier JP, et al. The use of interleukin 1 receptor antagonist (anakinra) in Kawasaki disease: A retrospective cases series. *Autoimmun Rev.* 2018;17(8):768-774. doi: 10.1016/j.autrev.2018.01.024
232. Flinn AM, Gavin PJ, McMahon CJ, Oslizok P, Butler KM. Kawasaki disease – A review of treatment and outcomes in an Irish paediatric cohort 2010-14. *Ir Med J.* 2018;111(2):691.
233. Gamez-Gonzalez LB, Moribe-Quintero I, Cisneros-Castolo M, Varela-Ortiz J, Muñoz-Ramirez M, Garrido-García M, et al. Kawasaki disease shock syndrome: Unique and severe subtype of Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2018;60(9):781-790. doi: 10.1111/ped.13614
234. Lind-Holst M, Hartling UB, Christensen AE. High-dose anakinra as treatment for macrophage activation syndrome caused by refractory Kawasaki disease in an infant. *BMJ Case Rep.* 2019;12(8):e229708. doi: 10.1136/bcr-2019-229708
235. Maggio MC, Cimaz R, Alaimo A, Comparato C, Di Lisi D, Corsello G. Kawasaki disease triggered by parvovirus infection: An atypical case report of two siblings. *J Med Case Rep.* 2019;13(1):104. doi: 10.1186/s13256-019-2028-5
236. Mastrolia MV, Abbati G, Signorino C, Maccora I, Marrani E, Pagnini I, et al. Early anti IL-1 treatment replaces steroids in refractory Kawasaki disease: Clinical experience from two case reports. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021;13:1759720X211002593. doi: 10.1177/1759720X211002593
237. Gambacorta A, Buonsenso D, De Rosa G, Lazzareschi I, Gatto A, Brancato F, et al. Resolution of giant coronary aneurysms in a child with refractory Kawasaki disease treated with anakinra. *Front Pediatr.* 2020;8:195. doi: 10.3389/fped.2020.00195
238. Ferrara G, Giani T, Caparello MC, Farella C, Gamalero L, Cimaz R. Anakinra for treatment-resistant Kawasaki disease: Evidence from a literature review. *Paediatr Drugs.* 2020;22(6):645-652. doi: 10.1007/s40272-020-00421-3
239. Sönmez HE, Demir S, Bilginer Y, Özen S. Anakinra treatment in macrophage activation syndrome: A single center experience and systemic review of literature. *Clin Rheumatol.* 2018;37(12):3329-3335. doi: 10.1007/s10067-018-4095-1
240. Phadke O, Rouster-Stevens K, Giannopoulos H, Chandrakasan S, Prahalad S. Intravenous administration of anakinra in children with macrophage activation syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021;19(1):98. doi: 10.1186/s12969-021-00585-3
241. Eloseily EM, Weiser P, Crayne CB, Haines H, Mannion ML, Stoll ML, et al. Benefit of anakinra in treating pediatric secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(2):326-334. doi: 10.1002/art.41103
242. Eloseily EM, Weiser P, Crayne CB, Haines H, Mannion ML, Stoll ML, et al. Benefit of anakinra in treating pediatric secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(2):326-334. doi: 10.1002/art.41103
243. Hines MR, von Bahr Greenwood T, Beutel G, Beutel K, Hays JA, Horne A, et al. Consensus-based guidelines for the recognition, diagnosis, and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill children and adults. *Crit Care Med.* 2022;50(5):860-872. doi: 10.1097/CCM.00000000000005361
244. Kübler L, Bittmann I, Kuipers JG. Macrophage activation syndrome triggered by active systemic lupus erythematosus: Successful treatment by interleukin-1 inhibition (anakinra). *Z Rheumatol.* 2020;79(10):1040-1045. doi: 10.1007/s00393-020-00836-w
245. CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate

- pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): A randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(3):295-304. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30556-7
246. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milonis H, Metallidis S, Adamis G, Tsiakos K, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: A double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med.* 2021;27(10):1752-1760. doi: 10.1038/s41591-021-01499-z
247. Cauchois R, Koubi M, Delarbre D, Manet C, Carvelli J, Blasco VB, et al. Early IL-1 receptor blockade in severe inflammatory respiratory failure complicating COVID-19. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(32):18951-18953. doi: 10.1073/pnas.2009017117
248. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: A cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(7):e393-e400. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30164-8
249. Bozzi G, Mangioni D, Minoia F, Aliberti S, Grasselli G, Barbetta L, et al. Anakinra combined with methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: An observational cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(2):561-566.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.11.006
250. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: A retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(6):e325-e331. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30127-2
251. Pontali E, Volpi S, Signori A, Antonucci G, Castellaneta M, Buzzi D, et al. Efficacy of early anti-inflammatory treatment with high doses of intravenous anakinra with or without glucocorticoids in patients with severe COVID-19 pneumonia. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(4):1217-1225. doi: 10.1016/j.jaci.2021.01.024
252. Kooistra EJ, Waalders NJB, Grondman I, Janssen NAF, de Nooijer AH, Netea MG, et al.; RCI-COVID-19 Study Group. Anakinra treatment in critically ill COVID-19 patients: A prospective cohort study. *Crit Care.* 2020;24(1):688. doi: 10.1186/s13054-020-03364-w
253. Kyriazopoulou E, Panagopoulos P, Metallidis S, Dalekos GN, Poulakou G, Gatselis N, et al. An open label trial of anakinra to prevent respiratory failure in COVID-19. *Elife.* 2021;10:e66125. doi: 10.7554/eLife.66125
254. Balkhair A, Al-Zakwani I, Al Busaidi M, Al-Khribash A, Al Mubaihsi S, BaTaher H, et al. Anakinra in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia requiring oxygen therapy: Results of a prospective, open-label, interventional study. *Int J Infect Dis.* 2021;103:288-296. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.149
255. Kyriazopoulou E, Huet T, Cavalli G, Gori A, Kyprianou M, Pickkers P; International Collaborative Group for Anakinra in COVID-19. Effect of anakinra on mortality in patients with COVID-19: A systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(10):e690-e697. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00216-2
256. Wang Y, Zhu K, Dai R, Li R, Li M, Lv X, et al. Specific interleukin-1 inhibitors, specific interleukin-6 inhibitors, and GM-CSF blockades for COVID-19 (at the edge of sepsis): A systematic review. *Front Pharmacol.* 2022;12:804250. doi: 10.3389/fphar.2021.804250
257. Muscarì I, Iacoponi F, Cantarini L, Lucherini OM, Simonini G, Brizi MG, et al. The diagnostic evaluation of patients with potential adult-onset autoinflammatory disorders: Our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2012;12(1):10-13. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.015
258. Gaggiano C, Rigante D, Vitale A, Lucherini OM, Fabbiani A, Capozio G, et al. Hints for genetic and clinical differentiation of adult-onset monogenic autoinflammatory diseases. *Mediators Inflamm.* 2019;2019:3293145. doi: 10.1155/2019/3293145
259. Салугина СО, Федоров ЕС, Агафонова ЕМ. Моногенные аутовоспалительные заболевания у детей и взрослых: что необходимо знать ревматологу. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(2):125-132. [Salugina SO, Fedorov ES, Agafonova EM. Monogenic auto-inflammatory diseases in children and adults: What a rheumatologist should know. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(2):125-132 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-125-132
260. Yao Q, Zhou L, Cusumano P, Bose N, Piliang M, Jayakar B, et al. A new category of autoinflammatory disease associated with NOD2 gene mutations. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):R148. doi: 10.1186/ar3462
261. Yao Q, Shen M, McDonald C, Lacbawan F, Moran R, Shen B. NOD2-associated autoinflammatory disease: A large cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(10):1904-1912. doi: 10.1093/rheumatology/kev207
262. Federici S, Sormani MP, Ozen S, Lachmann HJ, Amaryan G, Woo P, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and Eurofever Project. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(5):799-805. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206580
263. Rigante D, Vitale A, Lucherini OM, Cantarini L. The hereditary autoinflammatory disorders uncovered. *Autoimmun Rev.* 2014;13(9):892-900. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.001
264. Demir F, Doğan ÖA, Demirkol YK, Tekkuş KE, Canbek S, Karadağ ŞG, et al. Genetic panel screening in patients with clinically unclassified systemic autoinflammatory diseases. *Clin Rheumatol.* 2020;39(12):3733-3745. doi: 10.1007/s10067-020-05108-1
265. Yao Q, Lacbawan F, Li J. Adult autoinflammatory disease frequency and our diagnostic experience in an adult autoinflammatory clinic. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(5):633-637. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.10.012
266. Hua Y, Wu D, Shen M, Yu K, Zhang W, Zeng X. Phenotypes and genotypes of Chinese adult patients with systemic autoinflammatory diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(3):446-452. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.05.002
267. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1992;19(3):424-430.
268. Fautrel B, Zing E, Golmard JL, Le Moel G, Bissery A, Rioux C, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still disease. *Medicine (Baltimore).* 2002;81(3):194-200. doi: 10.1097/00005792-200205000-00003
269. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997;40(10):1879-1885. doi: 10.1002/art.1780401023
270. Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, Aktay N, Cakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(4):395-398. doi: 10.1093/rheumatology/ken509
271. Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, Kone-Paut I, Goldbach-Mansky R, Lachmann H, et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):942-947. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209686
272. Simon A, Asli B, Braun-Falco M, De Koning H, Ferman J, Grattan C, et al. Schnitzler's syndrome: Diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy.* 2013;68(5):562-568. doi: 10.1111/all.12129
273. Cantarini L, Vitale A, Sicignano LL, Emmi G, Verrecchia E, Patisso I, et al. Diagnostic criteria for adult-onset periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Front Immunol.* 2017;8:1018. doi: 10.3389/fimmu.2017.01018
274. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): A collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(3):338-347. doi: 10.1111/jdv.12107
275. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(2):

- 122-128. [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: Latest data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016; 54(2):122-128 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-122-128
276. Atzeni F, Rodríguez-Carrio J, Popa CD, Nurmohamed MT, Szűcs G, Szekánec Z. Cardiovascular effects of approved drugs for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(5):270-290. doi: 10.1038/s41584-021-00593-3
277. Ferguson LD, Siebert S, McInnes IB, Sattar N. Cardiometabolic comorbidities in RA and PsA: Lessons learned and future directions. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(8):461-474. doi: 10.1038/s41584-019-0256-0
278. Tian Z, McLaughlin J, Verma A, Chinoy H, Heald AH. The relationship between rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Endocrinol Metab*. 2021;10(2):125-131. doi: 10.1097/XCE.0000000000000244
279. Verma AK, Bhatt D, Goyal Y, Dev K, Beg MMA, Alsahli MA, et al. Association of rheumatoid arthritis with diabetic comorbidity: Correlating accelerated insulin resistance to inflammatory responses in patients. *J Multidiscip Healthc*. 2021;14:809-820. doi: 10.2147/JMDH.S285469
280. Baker JF, England BR, George M, Cannon G, Sauer B, Ogdie A, et al. Disease activity, cytokines, chemokines and the risk of incident diabetes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(5):566-572. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219140
281. Cano-Cano F, Gómez-Jaramillo L, Ramos-García P, Arroba AI, Aguilar-Diosdado M. IL-1 $\beta$  implications in type 1 diabetes mellitus progression: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2022;11(5):1303. doi: 10.3390/jcm11051303
282. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Völund A, Ehshes JA, Seifert B, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1517-1526. doi: 10.1056/NEJMoa065213
283. van Asseldonk EJ, van Poppel PC, Ballak DB, Stienstra R, Netea MG, Tack CJ. One week treatment with the IL-1 receptor antagonist anakinra leads to a sustained improvement in insulin sensitivity in insulin resistant patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin Immunol*. 2015;160(2):155-162. doi: 10.1016/j.clim.2015.06.003
284. Moran A, Bundy B, Becker DJ, DiMeglio LA, Gitelman SE, Golland R, et al.; AIDA Study Group. Interleukin-1 antagonism in type 1 diabetes of recent onset: two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet*. 2013;381(9881):1905-1915. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60023-9
285. van Poppel PC, van Asseldonk EJ, Holst JJ, Vilsbøll T, Netea MG, Tack CJ. The interleukin-1 receptor antagonist anakinra improves first-phase insulin secretion and insulinogenic index in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(12):1269-1273. doi: 10.1111/dom.12357
286. Ruscitti P, Ursini F, Cipriani P, Greco M, Alvaro S, Vasiliki L, et al. IL-1 inhibition improves insulin resistance and adipokines in rheumatoid arthritis patients with comorbid type 2 diabetes: An observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(7):e14587. doi: 10.1097/MD.00000000000014587
287. Ahlers MJ, Lowery BD, Farber-Eger E, Wang TJ, Bradham W, Ormseth MJ, et al. Heart failure risk associated with rheumatoid arthritis-related chronic inflammation. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(10):e014661. doi: 10.1161/JAHA.119.014661
288. Khalid Y, Dasu N, Shah A, Brown K, Kaell A, Levine A, et al. Incidence of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: A review of literature and meta-regression analysis. *ESC Heart Fail*. 2020;7(6):3745-3753. doi: 10.1002/ehf2.12947
289. Setoguchi S, Schneeweiss S, Avorn J, Katz JN, Weinblatt ME, Levin R, et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonist use and heart failure in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Am Heart J*. 2008;156(2):336-341. doi: 10.1016/j.ahj.2008.02.025
290. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1108-1123. doi: 10.1002/art.41752
291. Kontzias A, Barkhodari A, Yao Q. Pericarditis in systemic rheumatologic diseases. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(11):142. doi: 10.1007/s11886-020-01415-w
292. Mouradjian MT, Plazak ME, Gale SE, Noel ZR, Watson K, Devabhakthuni S. Pharmacologic management of gout in patients with cardiovascular disease and heart failure. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2020;20(5):431-445. doi: 10.1007/s40256-020-00400-6
293. Ritter F, Franzeck F, Geisshardt J, Walker UA, Osthoff M. Gout arthritis during admission for decompensated heart failure – A descriptive analysis of risk factors, treatment and prognosis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:789414. doi: 10.3389/fmed.2022.789414
294. Vitale A, Cantarini L, Rigante D, Bardelli M, Galeazzi M. Anakinra treatment in patients with gout and type 2 diabetes. *Clin Rheumatol*. 2015;34(5):981-984. doi: 10.1007/s10067-014-2601-7
295. Savic S, Mistry A, Wilson AG, Barcenas-Morales G, Doffinger R, Emery P, et al. Autoimmune-autoinflammatory rheumatoid arthritis overlaps: A rare but potentially important subgroup of diseases. *RMD Open*. 2017;3(2):e000550. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000550
296. Walterscheid B, Nguyen J, Gadowa S, Shome G, Tarbox M, Tarbox JA. Familial cold autoinflammatory syndrome with rheumatoid arthritis. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2021;34(5):603-605. doi: 10.1080/08998280.2021.1913042
297. Mitrovic S, Fautrel B. Clinical phenotypes of adult-onset Still's disease: New insights from pathophysiology and literature findings. *J Clin Med*. 2021;10(12):2633. doi: 10.3390/jcm10122633
298. Cuervo A, Sanmartí R, Ramírez J, Castellanos-Moreira R, Inciarte-Mundo J, Aróstegui JI, et al. Palindromic rheumatism: Evidence of four subtypes of palindromic-like arthritis based in either MEFV or rheumatoid factor/ACPA status. *Joint Bone Spine*. 2021;88(6):105235. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105235
299. Tani Y, Kishi T, Miyamae T, Kawamoto M, Kawaguchi Y, Taniguchi A, et al. The evaluation of gene polymorphisms associated with autoinflammatory syndrome in patients with palindromic rheumatism complicated by intermittent hydrarthrosis. *Clin Rheumatol*. 2020;39(3):841-845. doi: 10.1007/s10067-019-04883-w
300. Cañete JD, Arostegui JI, Queiró R, Gratacós J, Hernández MV, Larrosa M, et al. An unexpectedly high frequency of MEFV mutations in patients with anti-citrullinated protein antibody-negative palindromic rheumatism. *Arthritis Rheum*. 2007;56(8):2784-2788. doi: 10.1002/art.22755
301. Cutolo M, Cimmino MA, Sulli A. Polymyalgia rheumatica vs late-onset rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(2):93-95. doi: 10.1093/rheumatology/ken294
302. Caporali R, Montecucco C, Epis O, Bobbio-Pallavicini F, Maio T, Cimmino MA. Presenting features of polymyalgia rheumatica (PMR) and rheumatoid arthritis with PMR-like onset: A prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(11):1021-1024. doi: 10.1136/ard.60.11.1021
303. Floris A, Piga M, Cauli A, Salvarani C, Mathieu A. Polymyalgia rheumatica: An autoinflammatory disorder? *RMD Open*. 2018;4(1):e000694. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000694
304. Mitrovic S, Hassold N, Kamissoko A, Rosine N, Mathian A, Mercy G, et al. Adult-onset Still's disease or systemic-onset juvenile idiopathic arthritis and spondyloarthritis: Overlapping syndrome or phenotype shift? *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(6):2535-2547. doi: 10.1093/rheumatology/keab726
305. Matsuoka N, Iwanaga J, Ichinose Y, Fujiyama K, Tsuboi M, Kawakami A, et al. Two elderly cases of familial mediterranean fever with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(10):1873-1877. doi: 10.1111/1756-185X.12354
306. Yago T, Asano T, Fujita Y, Migita K. Familial Mediterranean fever phenotype progression into anti-cyclic citrullinated peptide antibody-positive rheumatoid arthritis: A case report. *Fukushima J Med Sci*. 2020;66(3):160-166. doi: 10.5387/fms.2020-07

307. Rajabally MN, Watermeyer GA, Levin DA. A case of Crohn's disease complicated by adult onset Still's disease. *J Crohns Colitis*. 2010;4(4):475-478. doi: 10.1016/j.crohns.2010.02.010
308. Katsanos KH, Siozopoulou V, Sigounas D, Tsianos VE, Christodoulou D, Mitsi V, et al. Adult-onset Still's disease preceding Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(3):e93-e98. doi: 10.1016/j.crohns.2012.05.019
309. Kono M, Oshitani N, Sawa Y, Watanabe K, Kamata N, Oiso R, et al. Crohn's disease complicated by adult-onset Still's disease. *J Gastroenterol*. 2003;38(9):891-895. doi: 10.1007/s00535-002-1167-3
310. Semiz H, Kobak S. Coexistence of sarcoidosis and adult onset Still disease. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2019;15(5):e18-e20. doi: 10.1016/j.reuma.2017.04.004
311. Ganhão S, Ferreira RM, Guerra M, Furtado A, Águeda A, Mariz E, et al. Adult-onset Still's disease in a patient with a previous diagnosis of acute sarcoidosis: A rare association. *J Clin Rheumatol*. 2021;27(7):e271. doi: 10.1097/RHU.0000000000001404
312. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, et al. Somatic mutations in *UBA1* and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2628-2638. doi: 10.1056/NEJMoa2026834
313. van der Made CI, Potjewijd J, Hoogstins A, Willems HPJ, Kwakernaak AJ, de Sevaux RGL, et al. Adult-onset autoinflammation caused by somatic mutations in *UBA1*: A Dutch case series of patients with VEXAS. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(1):432-439.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.014
314. Delplanque M, Aouba A, Hirsch P, Fenaux P, Graveleau J, Malard F, et al. USAID associated with myeloid neoplasm and VEXAS syndrome: Two differential diagnoses of suspected adult onset Still's disease in elderly patients. *J Clin Med*. 2021;10(23):5586. doi: 10.3390/jcm10235586
315. Kacar M, Pathak S, Savic S. Hereditary systemic autoinflammatory diseases and Schnitzler's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(Suppl 6):vi31-vi43. doi: 10.1093/rheumatology/kez448
316. Fujita Y, Asano T, Sakai A, Norikawa N, Yamamoto T, Matsumoto H, et al. A case of Schnitzler's syndrome without monoclonal gammopathy successfully treated with canakinumab. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22(1):257. doi: 10.1186/s12891-021-04120-z
317. Gusdorf L, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: An entity bridging monogenic and polygenic autoinflammatory disorders, and beyond. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(4):685-690. doi: 10.1111/jdv.15984
318. Hartig I, Schroeder JO, Mrowietz U. Neutrophilic urticarial dermatosis (NUD) in probable adult-onset Still disease responding to anakinra. *J Clin Rheumatol*. 2014;20(2):96-98. doi: 10.1097/RHU.0000000000000078
319. Oganessian A, Hakobyan Y, Terrier B, Georgin-Lavialle S, Mekinian A. Looking beyond VEXAS: Coexistence of undifferentiated systemic autoinflammatory disease and myelodysplastic syndrome. *Semin Hematol*. 2021;58(4):247-253. doi: 10.1053/j.seminhematol.2021.10.003
320. Petsch C, Araujo EG, Englbrecht M, Bayat S, Cavallaro A, Hueber AJ, et al. Prevalence of monosodium urate deposits in a population of rheumatoid arthritis patients with hyperuricemia. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(6):663-668. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.014
321. Nada D, Gaber R, Mahmoud AS, Elkhoully R, Alashkar D. Hyperuricemia among Egyptian rheumatoid arthritis patients. Is it an association or an inflammatory marker? A cross-sectional observational study. *Open Access Rheumatol*. 2021;13:305-314. doi: 10.2147/OARRR.S331488
322. Chiou A, England BR, Sayles H, Thiele GM, Duryee MJ, Baker JF, et al. Coexistent hyperuricemia and gout in rheumatoid arthritis: Associations with comorbidities, disease activity, and mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(7):950-958. doi: 10.1002/acr.23926
323. Godeau D, Petit A, Richard I, Roquelaure Y, Descatha A. Return-to-work, disabilities and occupational health in the age of COVID-19. *Scand J Work Environ Health*. 2021;47(5):408-409. doi: 10.5271/sjweh.3960
324. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2255-2273. doi: 10.1056/NEJMra2026131
325. Vora SM, Lieberman J, Wu H. Inflammasome activation at the crux of severe COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(11):694-703. doi: 10.1038/s41577-021-00588-x
326. Ferreira AC, Soares VC, de Azevedo-Quintanilha IG, Dias SDSG, Fintelman-Rodrigues N, Sacramento CQ, et al. SARS-CoV-2 engages inflammasome and pyroptosis in human primary monocytes. *Cell Death Discov*. 2021;7(1):43. doi: 10.1038/s41420-021-00428-w
327. Zhao Y, Qin L, Zhang P, Li K, Liang L, Sun J, et al. Longitudinal COVID-19 profiling associates IL-1RA and IL-10 with disease severity and RANTES with mild disease. *JCI Insight*. 2020;5(13):e139834. doi: 10.1172/jci.insight.139834
328. Kyriakoulis KG, Kollias A, Poulakou G, Kyriakoulis IG, Trontzas IP, Charpidou A, et al. The effect of anakinra in hospitalized patients with COVID-19: An updated systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2021;10(19):4462. doi: 10.3390/jcm10194462
329. Barkas F, Filippas-Ntekouan S, Kosmidou M, Liberopoulos E, Lontos A, Milionis H. Anakinra in hospitalized non-intubated patients with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(12):5527-5537. doi: 10.1093/rheumatology/keab447
330. van de Veerdonk FL, Giamarellos-Bourboulis E, Pickkers P, Derde L, Leavis H, van Crevel R, et al. A guide to immunotherapy for COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(1):39-50. doi: 10.1038/s41591-021-01643-9
331. Mehta P, Cron RQ, Hartwell J, Manson JJ, Tattersall RS. Silencing the cytokine storm: The use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(6):e358-e367. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30096-5
332. Gilboa M, Bornstein G, Ben-Zvi I, Grossman C. Macrophage activation syndrome complicating rheumatic diseases in adults: Case-based review. *Rheumatol Int*. 2020;40(4):663-669. doi: 10.1007/s00296-019-04393-7
333. Ajeganova S, De Becker A, Schots R. Efficacy of high-dose anakinra in refractory macrophage activation syndrome in adult-onset Still's disease: When dosage matters in overcoming secondary therapy resistance. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20974858. doi: 10.1177/1759720X20974858
334. Monteagudo LA, Boothby A, Gertner E. Continuous intravenous anakinra infusion to calm the cytokine storm in macrophage activation syndrome. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2(5):276-282. doi: 10.1002/acr2.11135
335. Thurner L, Fadle N, Bewarder M, Kos I, Regitz E, Thurner B, et al. Autoantibodies against Progranulin and IL-1 receptor antagonist due to immunogenic posttranslational isoforms contribute to hyperinflammation in critically ill COVID-19. *bioRxiv*. 2021.04.23.441188. doi: 10.1101/2021.04.23.441188
336. Pfeifer J, Thurner B, Kessel C, Fadle N, Kheiroddin P, Regitz E, et al. Autoantibodies against interleukin-1 receptor antagonist in multisystem inflammatory syndrome in children: A multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(5):e329-e337. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00064-9
337. Jarrell JA, Baker MC, Perugino CA, Liu H, Bloom MS, Maehara T, et al. Neutralizing anti-IL-1 receptor antagonist autoantibodies induce inflammatory and fibrotic mediators in IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(1):358-368. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.002
338. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al.; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: Recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631-637. doi: 10.1136/ard.2009.123919
339. Roodenrijs NMT, Hamar A, Kedves M, Nagy G, van Laar JM, van der Heijde D, et al. Pharmacological and non-pharmacological

therapeutic strategies in difficult-to-treat rheumatoid arthritis:

A systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2021;7(1):e001512. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001512

340. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, Kedves M, Hamar A, van der Goes MC, et al. EULAR points to consider for the man-

agement of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(1):20-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220973

341. Yu KH, Chen HH, Cheng TT, Jan YJ, Weng MY, Lin YJ, et al. Consensus recommendations on managing the selected comorbidities including cardiovascular disease, osteoporosis, and interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(1):e28501. doi: 10.1097/MD.00000000000028501

**Насонов Е.Л.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

**Самсонов М.Ю.** ORCID: <https://orcid.org/000-0003-2685-1623>

# Прием нестероидных противовоспалительных препаратов для обезболивания при травмах: есть ли риск нарушения костного метаболизма и несращения переломов костей?

Р.А. Каратеев<sup>1</sup>, О.А. Никитинская<sup>2</sup>, Н.В. Торопцова<sup>2</sup>, А.Е. Каратеев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России 101990, Российская Федерация, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

Согласно экспериментальным исследованиям, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) могут снижать темпы репаративных процессов и нарушать восстановление костной ткани после переломов. Значение этого эффекта НПВП для реальной клинической практики является предметом дискуссии. Нами был проведен анализ публикаций по проблеме несращения или развития переломов на фоне приема НПВП, представленных в системах PubMed и MEDLINE. С 1976 по 2021 г. было опубликовано 75 работ по данной теме, 19 из которых представляли наблюдательные, когортные и рандомизированные контролируемые исследования и исследования «случай – контроль», 4 – метаанализы. По данным метаанализов, включавших от 6 до 16 исследований, имелась ассоциация между приемом НПВП и несращением костей после переломов или послеоперационной травмы: отношение шансов от 2,07 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,19–3,61) до 5,27 (95% ДИ: 2,34–11,88). Ряд крупных исследований подтверждают повышение риска несращения переломов и развития «маршевых» переломов у пациентов, получавших НПВП. Риск несращения был повышен при использовании НПВП более 2 недель и в высоких дозах. При кратковременном применении НПВП (менее 2 недель) и использовании этих препаратов в педиатрической практике частота нарушений репарации костной ткани не повышалась.

**Ключевые слова:** НПВП, переломы костей, несращение, нарушение репарации костной ткани  
**Для цитирования:** Каратеев РА, Никитинская ОА, Торопцова НВ, Каратеев АЕ. Прием нестероидных противовоспалительных препаратов для обезболивания при травмах: есть ли риск нарушения костного метаболизма и несращения переломов костей? *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):299–305.

## NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS FOR PAIN RELIEF IN CASE OF INJURIES: IS THERE A RISK OF BONE METABOLISM DISORDERS AND NONUNION OF BONE FRACTURES?

Roman A. Karateev<sup>1</sup>, Oksana A. Nikitinskaya<sup>2</sup>, Natalia V. Toroptsova<sup>2</sup>, Andrey E. Karateev<sup>2</sup>

According to experimental studies, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can affect the healing of bone tissue after fractures. The significance of this effect of NSAIDs for real clinical practice is the subject of discussion. We analyzed publications on the problem of nonunion or development of fractures against the background of taking NSAIDs presented in the PubMed and MEDLINE system. From 1976 to 2021, 75 papers on this topic were published, of which 19 were observational, cohort and randomized controlled trials, as well as case-control studies, 4 meta-analyses. According to meta-analyses, which included from 6 to 16 studies, there was an association between taking NSAIDs and nonunion of bones after fractures or postoperative trauma: the odds ratio ranged from 2.07 (95% CI: 1.19–3.61) to 5.27 (95% CI: 2.34–11.88). A number of large studies confirm an increased risk of nonunion of fractures and the development of “marching” fractures in patients treated with NSAIDs. The risk of nonunion was increased when using NSAIDs for more than 2 weeks and in high doses. With short-term use of NSAIDs (less than 2 weeks) and the use of these drugs in pediatric practice, the frequency of bone tissue repair disorders did not increase.

**Key words:** NSAIDs, bone fractures, nonunion, bone healing

**For citation:** Karateev RA, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, Karateev AE. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain relief in case of injuries: Is there a risk of bone metabolism disorders and nonunion of bone fractures?

*Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):299–305 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-299-305

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine 101990, Russian Federation, Moscow, Petroverig sky lane, 10, building 3

<sup>2</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

**Контакты:**  
Каратеев А.Е.  
aekarat@yandex.ru  
**Contacts:**  
Andrey Karateev,  
aekarat@yandex.ru

Поступила 03.02.2022  
Принята 23.05.2022

Острые травмы – одна из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью. По данным ежегодного статистического сборника Росстата «Здравоохранение в России» за 2019 г. (год, предшествующий началу пандемии COVID-19), в нашей стране за 12 мес. было зафиксировано 1,4 млн травм головы, 0,83 млн травм грудной клетки, 0,85 млн травм плечевого пояса, 1,25 млн травм локтевого сустава и предплечья, 2,12 млн травм запястья

и кисти, 0,35 млн травм области тазобедренного сустава и бедра, 1,55 млн травм коленного сустава и голени и 2,2 млн травм голеностопного сустава и стопы [1]. Очевидно, что все эти пациенты требовали обследования, иммобилизации, а также адекватного обезболивания – необходимого компонента ведения людей, перенесших травму, направленного на уменьшение страданий, улучшение качества жизни и функциональной активности.

Наиболее часто в амбулаторной практике для контроля острой боли применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [2, 3]. Они обладают хорошим анальгетическим и противовоспалительным эффектом, удобны в использовании и доступны. Терапевтический потенциал НПВП при острой боли доказан множеством хорошо организованных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и соответствующими метаанализами [4]. В недавно опубликованном руководстве Американского колледжа врачей (ACP, American College of Physicians) и Американской академии семейных врачей (AAFP, American Academy of Family Physicians) применение НПВП – в виде локальных форм и системно – рекомендовано как средство первой линии при острых травмах скелетно-мышечной системы (рекомендации 1 и 2a) [5]. В российском исследовании РАПТОР (оценка состояния 1115 лиц, перенесших перелом лучевой кости, травму мягких тканей области коленного сустава и голеней) прием НПВП потребовался всем пациентам: 43,3% – до 7 дней; 41,8% – в течение 7–14 дней; 14,9% – более 2 недель. 27,9% обследованных были вынуждены периодически прибегать к использованию этих препаратов на протяжении 4–6 недель после травмы [6].

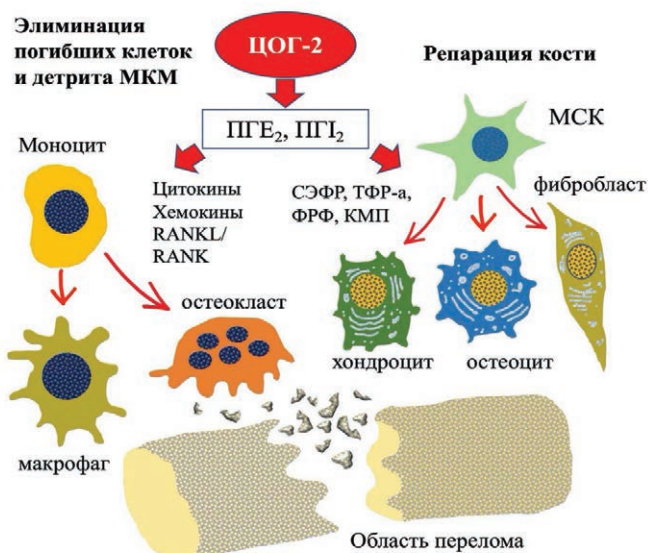
Основной механизм действия НПВП связан с блокадой фермента циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2), который активно синтезируется клетками воспалительного ответа в области повреждения. ЦОГ-2 отвечает за локальную продукцию эйкозаноидов (метаболитов арахидоновой кислоты) – субстанций, регулирующих воспаление, ноцицепцию, клеточную пролиферацию, сосудистый тонус, тромбообразование и многие другие биологические процессы. Активность ЦОГ-2 определяет быстрое нарастание в области повреждения концентрации простагландина (ПГ)  $E_2$ , одного из главных медиаторов боли и воспаления. Подавление под воздействием НПВП синтеза ПГЕ<sub>2</sub> снижает сенситизацию ноцицепторов, гематаксис и активацию макрофагов и нейтрофилов, выработку цитокинов и хемокинов, что обеспечивает обезболивающее и противовоспалительное действие [7, 8].

Однако многоплановое действие НПВП на метаболические процессы приводит к риску развития серьезных нежелательных реакций (НР). Так, большинство представителей этой фармакологической группы (неселективные НПВП – н-НПВП), помимо индуцируемой ЦОГ-2, также блокируют весьма близкий по структуре конститутивный фермент ЦОГ-1, постоянно присутствующий во многих органах и тканях и участвующий в регуляции важных физиологических процессов. Блокада ЦОГ-1 в слизистой оболочке (СО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) под действием н-НПВП снижает синтез ПГ, которые выполняют функцию регуляторов репаративных процессов эпителия и поддерживают эффективную микроциркуляцию. Это приводит к уменьшению устойчивости СО ЖКТ, к повреждающему действию различных агрессивных факторов: в желудке и двенадцатиперстной кишке – соляной кислоты, в тонкой и толстой кишке – условно-патогенной бактериальной флоры и ферментов химуса. Соответственно, на фоне приема НПВП может развиваться повреждение СО ЖКТ в виде эрозий, язв, кровотечения (НПВП-гастро- и НПВП-энтеропатия) [7, 8].

С другой стороны, блокада ЦОГ-1 и ЦОГ-2 приводит к коагуляционным сдвигам (связанным с дисбалансом синтеза тромбосана А<sub>2</sub> и простаглицлина), что в зависимости

от исходного состояния свертывающей системы может приводить к усилению кровоточивости или, напротив, к тромбозам и тромбозам. Влияние блокады ЦОГ-2 и ЦОГ-1 на тонус сосудов почек способствует развитию артериальной гипертензии и ренальным осложнениям. При этом негативное влияние на сердечно-сосудистую систему (ССС) и почки одинаково выражено у н-НПВП и селективных ЦОГ-2-ингибиторов (коксибов) [7, 8].

Помимо этих хорошо известных НР, для НПВП обсуждается еще один тип осложнений, имеющий прямое отношение к обезболиванию при травмах, – повышение риска несращения переломов костей [9, 10]. Репарация переломов – сложный процесс, включающий элементы воспаления (в частности, реакцию макрофагов и остеокластов, направленную на удаление погибших клеток и разрушенного межклеточного матрикса), стимуляцию выработки факторов роста, пролиферацию и дифференциацию мезенхимальных стволовых клеток с появлением новых остео-, хондро- и теноцитов, неоангиогенез, синтез коллагена и протеогликанов, формирование новообразованных костных и хрящевых структур [11, 12]. Активность ЦОГ-2, которая интенсивно продуцируется в области повреждения, имеет принципиальное значение для эффективной репарации, поскольку синтезируемые с ее помощью ПГЕ<sub>2</sub> и ПГ<sub>I<sub>2</sub></sub> (простаглицлин) регулируют процессы клеточной пролиферации и улучшают микроциркуляцию. ПГЕ<sub>2</sub>, взаимодействуя с рецепторами EP<sub>2</sub> и EP<sub>4</sub>, индуцирует синтез ряда факторов роста (в частности, костных морфогенетических пептидов (BMP, bone morphogenic proteins)), ускоряет костное ремоделирование и оксификацию новообразованной ткани [13–15] (рис. 1).



**Рис. 1.** ЦОГ-2 и репарация костной ткани. Активность ЦОГ-2 определяет синтез простагландинов (ПГ)  $E_2$  и  $I_2$ . ПГ стимулируют синтез хемокинов, цитокинов и гематаксис моноцитов, дифференцировку макрофагов и остеокластов (активируя систему RANKL/RANK), элиминирующих погибшие клетки и разрушенный межклеточный матрикс (МКМ). ПГЕ<sub>2</sub> и ПГ<sub>I<sub>2</sub></sub> также усиливают микроциркуляцию и стимулируют синтез факторов роста – сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), трансформирующего фактора роста (ТФР), фактора роста фибробластов (ФРФ) и костных морфогенетических пептидов (КМП). Это способствует дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток (МСК) с появлением новой генерации хондроцитов, остеоцитов и фибробластов, восстанавливающих дефект кости

НПВП, блокируя ЦОГ-2 в области повреждения, могут снижать темпы репаративных процессов и оказывать негативное действие на формирование новообразованной костной ткани в области перелома. Это подтверждает серия экспериментальных и лабораторных исследований, выполненных на биологических моделях [16, 17]. Например, по данным I. Pountos и соавт. [18], вызванное НПВП снижение концентрации ПГЕ<sub>2</sub> в области травмы способно подавлять хондро- и остеогенез за счет уменьшения экспрессии генов, ответственных за синтез факторов роста TGF- $\beta$ 3 и FGF-1. В работе M.P. Janssen и соавт. [19] было показано, что прием НПВП тормозил дифференцировку хондроцитов и минерализацию костной ткани после экспериментального перелома. Недавно опубликованный метаанализ 47 исследований, в которых изучалось влияние НПВП на последствия экспериментальных переломов у лабораторных животных, показал статистически значимое снижение биомеханических свойств кости после репарации. Однако при этом имелось существенное отличие в действии НПВП у разных видов животных (в частности, не было отмечено негативного влияния этих препаратов на жёсткость новообразованной кости у мышей), у самок и самцов, а также при различной локализации травмы [20].

#### НПВП и репарация переломов: реальная клиническая практика

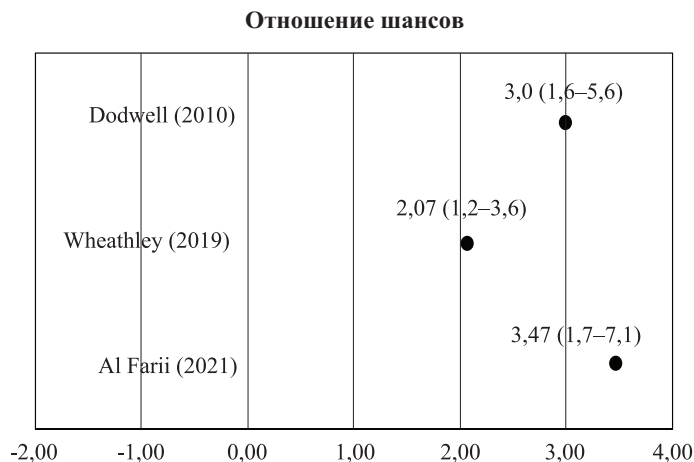
Несращение переломов – серьезное осложнение посттравматического периода, приводящее к снижению или утрате функции поврежденной конечности, требующее хирургического вмешательства и длительной реабилитации. По данным популяционного исследования R. Zura и соавт. [21], представляющего анализ исходов 309 330 переломов 18 различных костей у жителей США, общая частота несращений составила 4,9%. Наиболее часто данное осложнение отмечалось при травмах ладьевидной, большеберцовой, малоберцовой и бедренной костей.

Учитывая высокую частоту травм в популяции, негативное действие НПВП на процесс костной репарации следует рассматривать как весьма важную для реальной клинической практики НР, требующую серьезного внимания и контроля.

Мы провели поиск публикаций, в которых обсуждается проблема негативного влияния НПВП на сращение переломов костей. В российской национальной библиографической системе eLIBRARY.ru по ключевым словам «НПВП», «НПВС», «кости», «переломы», «несращение» определяется 51 публикация. К сожалению, среди них не было найдено оригинальных исследований или обзорных работ, посвященных рассматриваемой нами теме.

В системах PubMed и MEDLINE по ключевым словам «NSAID», «fracture» «nonunion», «bone healing» выявлено 75 англоязычных публикаций (1976–2021 гг.), среди которых было 19 описаний различных исследований (ретроспективных, наблюдательных, «случай – контроль» и РКИ), 4 метаанализа, 9 обзоров, 13 лабораторных и экспериментальных работ, 7 отдельных наблюдений и дискуссионных статей, 13 статей, посвященных общим вопросам травматологии, костного и хрящевого метаболизма, и 10 других статей, не рассматривающих конкретно влияние НПВП на риск несращения переломов.

Наиболее важным (с точки зрения доказательной медицины) источником информации по данной проблеме



**Рис. 2.** Прием НПВП и риск развития несращения переломов (данные трех метаанализов) [22–24]

следует считать работы, представляющие метаанализ серии исследований. Хотя их авторы используют различные критерии отбора исследований и анализируют разное число таких публикаций, результаты трех метаанализов указывают на повышение риска несращений переломов при использовании НПВП (рис. 2).

Так, согласно данным H. Al Fariri и соавт. [22], которые провели метаанализ 6 исследований ( $n=609$ ), прием НПВП значительно увеличивал риск данного осложнения: отношение шансов (ОШ) составило 3,47 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,68–7,13). При этом частота несращений существенно зависела от длительности приема НПВП после травмы. При использовании этих лекарств не более 2 недель ОШ для несращения составило 1,56 (95% ДИ: 0,42–5,1), т. е. повышение риска было статистически не значимым. Иная картина наблюдалась при использовании НПВП более 2 недель: в этом случае ОШ=5,27 (95% ДИ: 2,34–11,88), что свидетельствует о статистически значимом негативном влиянии этих препаратов на заживление кости.

V.M. Wheatley и соавт. [23] провели метаанализ 16 исследований, в которых оценивалось заживление переломов в 15 242 случаях. НПВП использовались у 3283 из этих пациентов. Общее число эпизодов нарушения репарации переломов или несращения составило 512, в том числе 226 – у пациентов, получавших НПВП, 286 – у пациентов, не получавших НПВП. Отношение шансов для развития данной патологии при использовании НПВП составило 2,07 (95% ДИ: 1,19–3,61), что указывает на статистически значимое негативное влияние этих препаратов. В то же время при использовании НПВП в педиатрической травматологической практике или при их применении короткими курсами в низких дозах повышения риска несращения переломов не отмечалось.

В работе E.R. Dodwell и соавт. [24] был представлен метаанализ 11 исследований – когортных и «случай – контроль» ( $n=12051$ ). ОШ для развития несращения переломов на фоне приема НПВП составило 3,0 (95% ДИ: 1,6–5,6).

Еще один метаанализ, выполненный J. Li и соавт. [25], посвящен оценке несращения позвонков (формированию «псевдоартроза») после операций на позвоночнике – спондилодеза и коррекции сколиоза – в зависимости от послеоперационного приема НПВП. Причем в данном



случае оценивался конкретный препарат – кеторолак, который широко используется в анестезиологической практике. Материалом для анализа стали данные 6 исследований (всего – 1558 больных). Формирование «псевдоартроза» было отмечено у 7,6% пациентов. Использование кеторолака более 2 дней и более 120 мг в сутки ассоциировалось со статистически значимым повышением риска данного осложнения: ОШ=3,44 (95% ДИ: 1,87–6,36;  $p<0,001$ ) и ОШ=2,93 (95% ДИ: 1,06–8,12;  $p=0,039$ ) соответственно. Хотя в этом исследовании речь шла не о переломах, а о хирургической фиксации позвонков, тем не менее, процесс костного сращения, который является целью хирургического вмешательства, в данном случае, по сути, идентичен процессу, возникающему при травмах. Это позволяет рассматривать данные J. Li и соавт. как дополнительное подтверждение негативного действия НПВП на костную репарацию.

В качестве подтверждения негативного влияния НПВП на костное ремоделирование следует привести данные нескольких крупных исследований, опубликованных в последние годы и не вошедших в представленные выше метаанализы.

W.A. Tuckey и соавт. [26] оценивали частоту несращения переломов большеберцовой ( $n=5310$ ), плечевой ( $n=3947$ ) и бедренной ( $n=8432$ ) костей за период с 2007 по 2016 г. Данное осложнение в зависимости от перелома конкретной кости было зафиксировано соответственно у 18,8%, 17,4% и 10,4% принимавших НПВП и у 11,4%, 10,1% и 4,6% не принимавших НПВП (при всех сравнениях  $p<0,05$ ). НПВП оказались независимым фактором, ассоциированным с замедлением консолидации кости, при любой локализации травмы.

В недавно опубликованной работе K. Quan и соавт. [27] сравнивалось использование НПВП у 223 пациентов с несращением костей после перелома конечностей и у 446 больных (контроль 1:2), соответствующих по возрасту, полу и локализации перелома и не имевших осложнений посттравматического периода. Как оказалось, прием НПВП повышал риск развития несращения в 2 раза (ОШ=2,04; 95% ДИ: 1,24–3,37;  $p=0,005$ ).

Очень интересные данные продемонстрированы Z. Wang и соавт. [28], которые сопоставили частоту несращения костей после переломов с использованием НПВП в популяции США. Было показано, что снижение частоты несращения с 22 321 в 2010 г. до 18 789 в 2011 г. ( $p=0,04$ ) совпало с заметным снижением числа назначений НПВП пациентам с переломами – с 22% до 14% ( $p=0,02$ ).

Нам удалось найти два РКИ, в которых оценивалась проблема влияния НПВП на заживление костей после переломов. В РКИ H.C. Sagi и соавт. [29] изучалось влияние приема индометацина (3 дня, 7 дней и 6 недель) на развитие гетеротопической оссификации после хирургического лечения переломов вертлужной впадины. Суммарное число пациентов, закончивших исследование (прошедших контрольную компьютерную томографию через 6 мес.), составило 68 человек. При назначении плацебо рентгенологические признаки несращения были выявлены у 19%, при использовании индометацина в течение 3 дней – у 35%, в течение 7 дней – у 24%, в течение 6 недель – у 62% больных ( $p=0,012$ ).

В РКИ, проведенном J.A.V. Nuelle и соавт. [30], оценивалась эффективность ибупрофена для обезболивания у 97 детей, перенесших перелом костей конечностей. Через 6 месяцев частота благополучной репарации костей

у принимавших НПВП составила 100%, в группе контроля (прием парацетамола) – 92% (различие статистически не значимо).

Как видно, эти РКИ имели разный дизайн и использовали различные группы пациентов, что, собственно, определило различие в их результатах.

Весьма серьезные данные «против» НПВП были представлены J.M. Hughes и соавт. [31], показавшими связь между приемом этих препаратов и риском развития «стрессовых» переломов. Их исследование по типу «случай – контроль» было основано на анализе Общей базы данных о травмах и состоянии здоровья военнослужащих США за период с 2002 по 2011 г. ( $n=1260168$ ). За это время «стрессовый перелом» был зафиксирован у 24 146 военнослужащих. Для каждого случая перелома в качестве контроля из базы данных было отобрано 4 человека, не имевших перелома и сопоставимых по возрасту и сроку военной службы (всего 96 584 лица). Прием НПВП определялся путем анализа выписки рецептов на эти препараты за 180–30 дней до травмы или времени стрессовой нагрузки. Относительный риск (ОР) для стрессовых переломов оценивался с поправкой на пол с использованием логистической регрессии. Оказалось, что факт назначения НПВП ассоциировался с увеличением риска перелома в 2,9 раза (ОР=2,9; 95% ДИ: 2,8–2,9). Риск был особенно высок у военнослужащих, которым НПВП назначались непосредственно в период активной спортивной подготовки (ОР=5,3; 95% ДИ: 4,9–5,7). Эти данные формально свидетельствуют о негативном влиянии НПВП на устойчивость костной ткани. Однако в том же исследовании было показано, что риск переломов четко ассоциируется и с приемом парацетамола. Так, в целом риск «стрессовых» переломов у лиц, которым выписывался этот препарат, был повышен в 2 раза (ОР=2,1; 95% ДИ: 2,0–2,2), а при назначении в период активных тренировок – более чем в 4 раза (ОР=4,4; 95% ДИ: 3,9–4,9).

В масштабном исследовании B. Barnds и соавт. [32] было проведено сравнение частоты задержки консолидации или несращения при переломе пятой плюсневой кости – одной из наиболее частых травм стопы, возникающей при физических тренировках и нагрузках. Среди 10 991 лица, перенесшего этот перелом за период с 2007 по 2018 г., 13,3% вынуждены были принимать НПВП как минимум в течение 2 месяцев. В итоге к хирургическому вмешательству, связанному с отсутствием консолидации перелома, пришлось прибегнуть у 1,14% пациентов, принимавших НПВП, и у 0,5% лиц, не использовавших эти лекарства ( $p=0,003483$ ).

Справедности ради надо отметить, что есть исследования, не подтверждающие негативное влияние НПВП на репарацию костей. Например, это работа H. Kim и соавт. [33], которые оценили риск несращения переломов у 8693 пациентов, перенесших хирургическое лечение по поводу травмы за период с 1998 по 2018 г. Всего было зафиксировано 208 случаев неполного или полного несращения переломов. Сравнив частоту данного осложнения у принимавших и не принимавших в послеоперационном периоде НПВП, авторы отметили отсутствие негативного влияния кратковременного использования этих препаратов. Так, отношение рисков (HR, hazard ratio) несращения переломов на фоне приема НПВП составило 0,69 (95% ДИ: 0,48–0,98;  $p=0,040$ ), т. е. было статистически значимо меньше, чем у лиц, не получавших НПВП.

Аналогичные данные об отсутствии негативного влияния НПВП на репарацию костей после переломов были получены в ряде исследований, оценивающих кратковременное применение в посттравматическом периоде кеторолака и аспирина [34–39].

Большой интерес представляет систематический обзор, подготовленный A. Vorgeat и соавт. [40], которые использовали PubMed Embase и Кокрейновский регистр контролируемых исследований и оценивали влияние НПВП на заживление послеоперационных переломов/спондилита на основании анализа данных 3 РКИ и 16 ретроспективных когортных наблюдений ( $n=12895$ ). Было отмечено, что результаты этих исследований не продемонстрировали убедительных доказательств того факта, что применение НПВП для обезболивания после остеосинтеза переломов или спондилита приводит к увеличению частоты несращения костей. По мнению авторов, в анализируемых работах представлены противоречивые данные, которые не позволяют сделать вывод о степени влияния НПВП на консолидацию переломов и дать какие-либо рекомендации относительно надлежащего их использования для лечения периперационной боли.

### Заключение

Основная масса исследований, рассматриваемых в настоящем обзоре, определяет четкую ассоциацию между использованием НПВП и повышением частоты несращений переломов. Конечно, причинно-следственная связь этого феномена неоднозначна, ведь нарушение костной репарации связано с множеством различных факторов, таких как пожилой возраст, остеопороз, коморбидные заболевания, курение, характер травмы (оскольчатые, открытые, инфицированные переломы) и др. [41–43]. При этом длительное использование НПВП после перелома может свидетельствовать о наличии иных причин, способных определить несращение костей — например, исходно более тяжелой травмы, осложнений травматического периода или хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата. Конечно, в приведенных выше исследованиях авторы сообщали о взвешенной оценке риска, связанного с НПВП, учитывая наличие других дополнительных факторов риска. И тем не менее, ситуация с негативным влиянием НПВП на исход посттравматического периода представляется неоднозначной.

Большое значение имеют приведенные выше данные J.M. Hughes и соавт. [31], показавшие ассоциацию между приемом парацетамола и развитием «маршевых» переломов. Парацетамол является центральным анальгетиком и в значительно меньшей степени, чем НПВП, влияет

на синтез ПГ в органах и тканях (в т. ч. костно-мышечной системы). Тот факт, что прием парацетамола, как и прием НПВП, связан с повышением риска переломов заставляет думать, что взаимосвязь между использованием анальгетиков и нарушениями костного метаболизма может определяться не столько негативным влиянием препаратов на анаболические процессы, сколько иными причинами.

Доказать наличие у НПВП негативного влияния на костный метаболизм было бы возможно в ходе специально организованных РКИ, в которых безопасность этих препаратов у пациентов с переломами костей сравнивалась бы с плацебо или другими анальгетиками. Однако на сегодняшний день имеются лишь единичные подобные исследования, при этом наблюдавшиеся группы пациентов были относительно небольшими.

Несомненно, требуются дальнейшие исследования — прежде всего, масштабные РКИ, которые позволят определиться с наличием у НПВП способности замедлять репарацию переломов, как это было с другими НП данной группы лекарств, ЖКТ- и кардиоваскулярными осложнениями.

Тем не менее, имеющихся на сегодняшний день данных достаточно, чтобы внимательно относиться к возможности нарушения костной репарации при использовании НПВП у пациентов с ортопедической патологией. Следует с осторожностью назначать эти препараты при травмах пациентам пожилого возраста, с подтвержденным остеопорозом, серьезными коморбидными заболеваниями, при осложненных переломах и при наличии иных факторов риска несращения. НПВП следует использовать терапевтическими курсами, необходимыми для контроля острой интенсивной боли (по возможности — не более 2 недель) и не пролонгировать их без серьезных показаний. Снизить потребность в системном применении НПВП можно за счет комплексного обезболивающего лечения, включающего немедикаментозные методы, эффективную иммобилизацию, использование местных анестетиков и локальных форм НПВП.

### Прозрачность исследования

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Шаповал ИН (ред.). Здравоохранение в России 2019: Статистический сборник. Москва: Росстат; 2019. [Shapoval IN (ed.). Healthcare in Russia 2019: Statistical collection. Moscow: Rosstat; 2019 (In Russ.).]
- Elsevier H, Cannada LK. Management of pain associated with fractures. *Curr Osteoporos Rep.* 2020;18(3):130-137. doi: 10.1007/s11914-020-00578-3
- Gottlieb M, Alerhand S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs may be considered in patients with acute fractures. *Ann Emerg Med.* 2020;76(5):675-676. doi: 10.1016/j.annemergmed.2019.08.424
- Busse JW, Sadeghirad B, Oparin Y, Chen E, Goshua A, May C, et al. Management of acute pain from non-low back, musculoskeletal injuries: A systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Ann Intern Med.* 2020;173(9):730-738. doi: 10.7326/M19-3601
- Qaseem A, McLean RM, O'Gurek D, Batur P, Lin K, Kansagara DL, et al.; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians; Commission on Health of the Public and Science of the American Academy of Family Physicians. Nonpharmacologic and pharmacologic management of acute pain from non-low back, musculoskeletal injuries in adults:

- A clinical guideline from the American College of Physicians and American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med.* 2020;173(9):739-748. doi: 10.7326/M19-3602
6. Каратеев АЕ, Лила АМ, Загородний НВ, Амирджанова ВН, Погожева ЕЮ, Филатова ЕС, и др. Острая боль в раннем периоде после травм в амбулаторной практике: возможность медикаментозного контроля. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования РАПТОР (Рациональная Анальгезия После Травм: Оценка Результатов). *Терапевтический архив.* 2020;92(5):69-77. [Karateev AE, Lila AM, Zagorodnii NV, Amirdzhanova VN, Pogozheva EL, Filatova ES, et al. Control of pain in the early post-traumatic period in the outpatient practice. Results of the multi-center observational study RAPTOR (Rational Analgesia PostTraumatic: An Observational Research). *Terapevticheskii arkhiv.* 2020;92(5):69-77 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000678
  7. Насонов ЕЛ (ред.). Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.:ГЭОТАР-Медиа;2020. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatology. Russian clinical recommendations.* Moscow:GEOTAR-Media;2020 (In Russ.)].
  8. Magni A, Agostoni P, Bonezzi C, Massazza G, Menè P, Savarino V, et al. Management of osteoarthritis: Expert opinion on NSAIDs. *Pain Ther.* 2021;10(2):783-808. doi: 10.1007/s40122-021-00260-1
  9. White AE, Henry JK, Dziadosz D. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and selective COX-2 inhibitors on bone healing. *HSS J.* 2021;17(2):231-234. doi: 10.1177/1556331621998634
  10. George MD, Baker JF, Leonard CE, Mehta S, Miano TA, Hennessy S. Risk of nonunion with nonselective NSAIDs, COX-2 inhibitors, and opioids. *J Bone Joint Surg Am.* 2020;102(14):1230-1238. doi: 10.2106/JBJS.19.01415
  11. Ehnert S, Relja B, Schmidt-Bleek K, Fischer V, Ignatius A, Linnemann C, et al. Effects of immune cells on mesenchymal stem cells during fracture healing. *World J Stem Cells.* 2021;13(11):1667-1695. doi: 10.4252/wjsc.v13.i11.1667
  12. Ono T, Takayanagi H. Osteoimmunology in bone fracture healing. *Curr Osteoporos Rep.* 2017;15(4):367-375. doi: 10.1007/s11914-017-0381-0
  13. Borrelli J Jr, Pape C, Hak D, Hsu J, Lin S, Giannoudis P, et al. Physiological challenges of bone repair. *J Orthop Trauma.* 2012;26(12):708-711. doi: 10.1097/BOT.0b013e318274da8b
  14. Blackwell KA, Raisz LG, Pilbeam CC. Prostaglandins in bone: Bad cop, good cop? *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(5):294-301. doi: 10.1016/j.tem.2009.12.004
  15. Lisowska B, Kosson D, Domaracka K. Lights and shadows of NSAIDs in bone healing: The role of prostaglandins in bone metabolism. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:1753-1758. doi: 10.2147/DDDT.S164562
  16. Su B, O'Connor JP. NSAID therapy effects on healing of bone, tendon, and the enthesis. *J Appl Physiol (1985).* 2013;115(6):892-899. doi: 10.1152/jappphysiol.00053.2013
  17. Boursinos LA, Karachalios T, Poultsides L, Malizos KN. Do steroids, conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective Cox-2 inhibitors adversely affect fracture healing? *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2009;9(1):44-52.
  18. Pountos I, Panteli M, Walters G, Giannoudis PV. NSAIDs inhibit bone healing through the downregulation of TGF- $\beta$ 3 expression during endochondral ossification. *Injury.* 2021;52(6):1294-1299. doi: 10.1016/j.injury.2021.01.007
  19. Janssen MP, Caron MM, van Rietbergen B, Surtel DA, van Rhijn LW, Welting TJ, et al. Impairment of the chondrogenic phase of endochondral ossification *in vivo* by inhibition of cyclooxygenase-2. *Eur Cell Mater.* 2017;34:202-216. doi: 10.22203/eCM.v034a13
  20. Al-Waeli H, Reboucas AP, Mansour A, Morris M, Tamimi F, Nicolau B. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bone healing in animal models—a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2021;10(1):201. doi: 10.1186/s13643-021-01690-w
  21. Zura R, Xiong Z, Einhorn T, Watson JT, Ostrum RF, Prayson MJ, et al. Epidemiology of fracture nonunion in 18 human bones. *JAMA Surg.* 2016;151(11):e162775. doi: 10.1001/jamasurg.2016.2775
  22. Al Farii H, Farahdel L, Frazer A, Salimi A, Bernstein M. The effect of NSAIDs on postfracture bone healing: A meta-analysis of randomized controlled trials. *OTA Int.* 2021;4(2):e092. doi: 10.1097/OI9.0000000000000092
  23. Wheatley BM, Nappo KE, Christensen DL, Holman AM, Brooks DI, Potter BK. Effect of NSAIDs on bone healing rates: A meta-analysis. *J Am Acad Orthop Surg.* 2019;27(7):e330-e336. doi: 10.5435/JAAOS-D-17-00727
  24. Dodwell ER, Latorre JG, Parisini E, Zwettler E, Chandra D, Mulpuri K, et al. NSAID exposure and risk of nonunion: A meta-analysis of case-control and cohort studies. *Calcif Tissue Int.* 2010;87(3):193-202. doi: 10.1007/s00223-010-9379-7
  25. Li J, Ajiboye RM, Orden MH, Sharma A, Drysch A, Pourtaheri S. The effect of ketorolac on thoracolumbar posterolateral fusion: A systematic review and meta-analysis. *Clin Spine Surg.* 2018;31(2):65-72. doi: 10.1097/BSD.0000000000000613
  26. Tucker WA, Birt MC, Heddings AA, Horton GA. The effect of postoperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs on nonunion rates in long bone fractures. *Orthopedics.* 2020;43(4):221-227. doi: 10.3928/01477447-20200428-06
  27. Quan K, Xu Q, Zhu M, Liu X, Dai M. Analysis of risk factors for non-union after surgery for limb fractures: A case-control study of 669 subjects. *Front Surg.* 2021;8:754150. doi: 10.3389/fsurg.2021.754150
  28. Wang Z, Bhattacharyya T. Trends of non-union and prescriptions for non-steroidal anti-inflammatory drugs in the United States, 1993–2012. *Acta Orthop.* 2015;86(5):632-637. doi: 10.3109/17453674.2015.1028860
  29. Sagi HC, Jordan CJ, Barei DP, Serrano-Riera R, Steverson B. Indomethacin prophylaxis for heterotopic ossification after acetabular fracture surgery increases the risk for nonunion of the posterior wall. *J Orthop Trauma.* 2014;28(7):377-383. doi: 10.1097/BOT.0000000000000049
  30. Nuelle JAV, Coe KM, Oliver HA, Cook JL, Hoernschemeyer DG, Gupta SK. Effect of NSAID use on bone healing in pediatric fractures: A preliminary, prospective, randomized, blinded study. *J Pediatr Orthop.* 2020;40(8):e683-e689. doi: 10.1097/BPO.0000000000001603
  31. Hughes JM, McKinnon CJ, Taylor KM, Kardouni JR, Bulathsinhala L, Guerriere KI, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug prescriptions are associated with increased stress fracture diagnosis in the US army population. *J Bone Miner Res.* 2019;34(3):429-436. doi: 10.1002/jbmr.3616
  32. Barns B, Heenan M, Ayres J, Tarakemeh A, Schroepel JP, Mullen S, et al. Comparison of the rate of delayed/nonunion in fifth metatarsal fractures receiving anti-inflammatory medications. *J Exp Orthop.* 2021;8(1):115. doi: 10.1186/s40634-021-00435-x
  33. Kim H, Kim DH, Kim DM, Kholin E, Lee ES, Alzahrani WM, et al. Do nonsteroidal anti-inflammatory or COX-2 inhibitor drugs increase the nonunion or delayed union rates after fracture surgery? A propensity-score-matched study. *J Bone Joint Surg Am.* 2021;103(15):1402-1410. doi: 10.2106/JBJS.20.01663
  34. Pradhan BB, Tatsumi RL, Gallina J, Kuhns CA, Wang JC, Dawson EG. Ketorolac and spinal fusion: Does the perioperative use of ketorolac really inhibit spinal fusion? *Spine (Phila Pa 1976).* 2008;33(19):2079-2082. doi: 10.1097/BRS.0b013e31818396f4
  35. Kay RM, Directo MP, Leathers M, Myung K, Skaggs DL. Complications of ketorolac use in children undergoing operative fracture care. *J Pediatr Orthop.* 2010;30(7):655-658. doi: 10.1097/BPO.0b013e3181efb8b4
  36. McDonald E, Winters B, Nicholson K, Shakked R, Raikin S, Pedowitz DI, et al. Effect of postoperative ketorolac administration on bone healing in ankle fracture surgery. *Foot Ankle Int.* 2018;39(10):1135-1140. doi: 10.1177/1071100718782489
  37. McDonald EL, Daniel JN, Rogero RG, Shakked RJ, Nicholson K, Pedowitz DI, et al. How does perioperative ketorolac affect opioid consumption and pain management after ankle fracture

- surgery? *Clin Orthop Relat Res.* 2020;478(1):144-151. doi: 10.1097/CORR.0000000000000978
38. Donohue D, Sanders D, Serrano-Riera R, Jordan C, Gaskins R, Sanders R, et al. Ketorolac administered in the recovery room for acute pain management does not affect healing rates of femoral and tibial fractures. *J Orthop Trauma.* 2016;30(9):479-482. doi: 10.1097/BOT.0000000000000620
  39. Hunter AM, Montgomery TP, Pitts CC, Moraes L, Anderson M, Wilson J, et al. Postoperative aspirin use and its effect on bone healing in the treatment of ankle fractures. *Injury.* 2020;51(2):554-558. doi: 10.1016/j.injury.2019.11.039
  40. Borgeat A, Ofner C, Saporito A, Farshad M, Aguirre J. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on bone healing in humans: A qualitative, systematic review. *J Clin Anesth.* 2018;49:92-100. doi: 10.1016/j.jclinane.2018.06.020
  41. Foulke BA, Kendal AR, Murray DW, Pandit H. Fracture healing in the elderly: A review. *Maturitas.* 2016;92:49-55. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.07.014
  42. Richards CJ, Graf KW Jr, Mashru RP. The effect of opioids, alcohol, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on fracture union. *Orthop Clin North Am.* 2017;48(4):433-443. doi: 10.1016/j.ocl.2017.06.002
  43. Makaram NS, Leow JM, Clement ND, Oliver WM, Ng ZH, Simpson C, et al. Risk factors associated with delayed and aseptic nonunion following tibial diaphyseal fractures managed with intramedullary nailing. *Bone Jt Open.* 2021;2(4):227-235. doi: 10.1302/2633-1462.24.BJO-2021-0012.R1

**Каратеев Р.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8882-2281>

**Никитинская О.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6759-8367>

**Торопцова Н.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>

**Каратеев А.Е.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34А  
<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2  
<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2  
<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

**Контакты:**

Таскина Елена  
 Александровна,  
**braell@mail.ru**  
**Contacts:** Elena Taskina,  
**braell@mail.ru**

Поступила 20.04.2022

Принята 23.05.2022

# Мультиморбидность при остеоартрите

Е.А. Таскина<sup>1</sup>, Л.И. Алексеева<sup>1,3</sup>, Н.Г. Кашеварова<sup>1</sup>, А.М. Лила<sup>1,3</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,2</sup>

В настоящем обзоре рассматривается вопрос о терминологии сочетанной патологии в современной клинической практике. Продемонстрировано, что мультиморбидность представляет собой одну из главных проблем здравоохранения, и ведение таких больных требует интегрального подхода, ориентированного на сочетанный характер патологии. Показано негативное влияние полиморбидности на течение остеоартрита (ОА) и сопутствующей патологии, приводящей к увеличению риска полипрагмазии и смертности. Большое внимание уделено симптоматическим препаратам замедленного действия, которые обладают позитивными плеiotропными эффектами и оказывают влияние не только на ОА, но и на сопутствующие заболевания. В частности, в литературе накапливается все больше информации, свидетельствующей о том, что назначение хондроитина сульфата способствует повышению эффективности терапии ОА, улучшению кардиометаболического прогноза, снижению риска прогрессирования нарушений углеводного обмена и смертности.  
**Ключевые слова:** мультиморбидность, остеоартрит, плеiotропные эффекты, SYSADOA, Алфлутоп  
**Для цитирования:** Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ, Лила АМ, Насонов ЕЛ. Мультиморбидность при остеоартрите. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):306–313.

## MULTIMORBIDITY IN OSTEOARTHRITIS

Elena A. Taskina<sup>1</sup>, Liudmila I. Alekseeva<sup>1,3</sup>, Natalia G. Kashevarova<sup>1</sup>, Alexander M. Lila<sup>1,3</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1,2</sup>

This review is focused on the issue of terminology in patients with multiple coexisting diseases in modern clinical practice. We articulate that multimorbidity is one of the leading problems in the field of public healthcare and that the treatment of these patients demands an integral approach derived from the combined nature of the pathology. It was shown that multiple coexisting diseases have a negative effect both on the course of osteoarthritis (OA) and its concomitant ailments, including higher risk of polypharmacy and death. Extra attention is paid to slow-acting symptomatic drugs, which often have positive pleiotropic effects towards both the OA and the concomitant diseases. In particular, there is more and more research showing evidence of the beneficial effects of chondroitin sulfate both on the OA treatment effectiveness as well as on the terms of cardiometabolic prognosis, mitigation of glucose metabolism deficiency and mortality.

**Key words:** multimorbidity, osteoarthritis, pleiotropic effects, SYSADOA, Alflutop

**For citation:** Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG, Lila AM, Nasonov EL. Multimorbidity in osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):306–313 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2022-306-313

Повышение уровня оказания медицинской помощи, программы социальной поддержки и реабилитации способствуют, с одной стороны, улучшению качества жизни населения, а с другой – увеличению числа пациентов пожилого и старческого возраста, что в совокупности со снижением рождаемости приводит к старению популяции. В Российской Федерации в 2021 г., по данным Росстата, лица пенсионного возраста составляли почти четверть населения (более 36 млн человек) [1]. Увеличение продолжительности жизни человека сопровождается накоплением сопутствующих заболеваний, что определяет новую глобальную проблему – мультиморбидность, связанную не только с ростом неблагоприятных последствий для здоровья, таких как смертность, инвалидность, низкое качество жизни, госпитализации, но и с увеличением расходов здравоохранения. Например, в странах с высоким уровнем дохода на ведение мультиморбидных пациентов приходится до 65% от общих расходов здравоохранения [2].

Судя по результатам исследований, проведенных в девяти странах (Россия, Финляндия, Польша, Испания, Китай, Гана, Индия, Мексика и Южная Африка) под эгидой

Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ; Исследование глобального старения и здоровья взрослых (SAGE, Study on Global Ageing and Adult Health) и Совместное исследование по проблемам старения в Европе (COURAGE, Collaborative Research on Ageing in Europe)), частота мультиморбидности среди лиц в возрасте 50 лет и старше варьирует от 45% до 72% [3]. Причем самая высокая распространенность полиморбидности отмечена в России (71,9%), а самая низкая – в Китае (45,1%). К числу наиболее частых сопутствующих нарушений отнесены артериальная гипертензия (АГ), катаракта и артрит. По данным А.Л. Вёрткина и соавт., в РФ около 80% пациентов имеют 4 и более хронических заболеваний [4]. В 2021 г. были опубликованы результаты исследования, проводившегося в 15 странах Европы, продемонстрировавшие устойчивую тенденцию к росту частоты мультиморбидности за период с 2004 до 2017 г., особенно за счет скелетно-мышечных заболеваний [5]. Согласно анализу базы данных, включившей 2 097 150 участников в возрасте старше 45 лет в Китае, полиморбидность диагностирована у 51,6% лиц в возрасте от 45 до 60 лет и у 81,3% лиц старше 60 лет. Наиболее частыми сочетаниями двух заболеваний были остеоартрит

(ОА) и АГ (причем лица среднего возраста в этой выборке составили 22,5%, пожилого – 41,8%), трех болезней – ОА, АГ и ишемическая болезнь сердца (ИБС) (11,0% и 31,2% лиц среднего и пожилого возраста соответственно) [6]. На основании этих результатов авторы заключили, что ведение таких больных требует интегрального подхода, ориентированного на мультиморбидный характер патологии, поэтому для наблюдения за лицами с сочетанной патологией необходимы комплексные междисциплинарные программы, особенно в системе амбулаторной помощи, что позволит оптимизировать и расширить взаимодействие между врачами различных специальностей, которое в реальной клинической практике реализуется далеко не всегда.

Еще одной нерешенной проблемой является неопределенность терминологии мультиморбидности. В отечественной и зарубежной литературе используются термины «коморбидность», «мультиморбидность», «полиморбидность», «двойной диагноз», «плюрипатология», «синдром перекреста» и пр. в качестве синонимов. J. Almirall и соавт. [7] проанализировали статьи в базах данных MEDLINE и SCOPUS с 1970 по 2012 г. по вопросам терминологии множественной патологии у человека и выявили, что наиболее часто используемым термином оказалась «коморбидность» – в 67 557 публикациях, вторым по частоте – «мультиморбидность» (434 публикации), другие названия употреблялись в 31 работе. Достаточно часто термин «коморбидность» использовался без указания на основное заболевание. Кроме того, авторами было выделено 13 определений мультиморбидности, но в половине публикаций не было указаний на то, что понималось под этими терминами.

Существует мнение, что термины «коморбидность» и «мультиморбидность» не могут быть взаимозаменяемыми, поскольку имеются концептуальные различия. В отличие от определения коморбидных нарушений, которое предполагает выделение основного («индексного») и связанных с ним сопутствующих заболеваний, концепция мультиморбидности описывает сосуществование двух или более хронических заболеваний различного генеза, не подразумевая при этом каких-либо причинно-следственных связей [8].

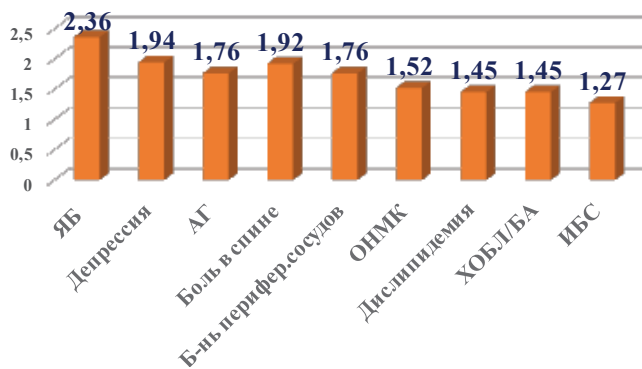
Интересно, что термин «коморбидность» (лат. *co* – «вместе», *morbus* – «болезнь») ввел в 1970 г. A.R. Feinstein [9], который описал больных с острой ревматической лихорадкой, имеющих одновременно еще несколько заболеваний, обнаружив у них худший прогноз по сравнению с пациентами без сопутствующей патологии. Коморбидность автор определяет как «любую отчетливую дополнительную клиническую картину, которая существовала или могла возникнуть у больного во время клинического течения индексного (основного) заболевания» [10]. Однако до сих пор отсутствуют оценка (нет «золотого стандарта») и классификация коморбидности. Выделяют несколько вариантов коморбидности: причинная, осложненная, неуточненная и ятрогенная; а также хронологическая, трансэпидемиологическая и транссиндромальная [11]. Достаточно проблематичной представляется классификация коморбидности по патогенетическим механизмам, поскольку не всегда можно установить причинно-следственные связи. С этой позиции понятие мультиморбидности более удобно, так как не предусматривает установления причинно-следственных связей и трактует

имеющиеся у пациента хронические заболевания как равнозначные.

По определению рабочей группы Европейской исследовательской сети общей практики, под мультиморбидностью понимают любую комбинацию хронического заболевания как минимум еще с одной болезнью (острой или хронической), или биопсихосоциальными факторами (ассоциированными или неассоциированными с заболеваниями), или соматическими факторами риска болезней [12]. Существует также концепция мультиморбидности, которая предлагает учитывать у пациента не только болезнь, но и другие состояния или проблемы со здоровьем. В частности, в рекомендациях 2016 г. «Мультиморбидность: клиническая оценка и регулирование» Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (NICE) мультиморбидность рассматривается как два и более длительно существующих состояния: определенные физические и психические состояния здоровья (к примеру, ОА и шизофрения). К последним относятся временные состояния (неспособность к обучению), или симптомокомплексы (старческая астения или хроническая боль), или сенсорные нарушения (нарушение зрения или потеря слуха), алкоголизм и злоупотребление психоактивными веществами [13]. В Рекомендациях по нутритивной поддержке больных с полиморбидностью Европейского общества клинического питания и метаболизма (2017) термины «полиморбидность» и «мультиморбидность» используются как синонимы [14].

Таким образом, в настоящее время вопросы терминологии, классификации и диагностики мультиморбидности до конца не решены, хотя единое мнение по данным вопросам позволило бы минимизировать разногласия между врачами различных специальностей по ведению таких больных. Кроме того, необходима разработка комплексных междисциплинарных программ по диагностике и лечению больных с «мультиморбидной болезнью» с обязательным включением клинических рекомендаций, что может способствовать уменьшению количества назначаемых больному медикаментов. Так, в 2019 г. Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации» и Национальная медицинская ассоциация по изучению сочетанных заболеваний представили клинические рекомендации «Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения», где один из разделов был посвящен коморбидным состояниям при ревматических заболеваниях [15]. В 2016 г. Российское научное медицинское общество терапевтов с участием ревматологов подготовило клинические рекомендации по ведению больных ОА с коморбидностью в общей врачебной практике.

В последние годы был опубликован ряд работ, показавших большую распространенность мультиморбидности при ОА. В масштабном систематическом обзоре и метаанализе [16], включившем 42 исследования, проведенных в 16 странах, при ОА статистически значимо чаще регистрировались сопутствующие состояния – в 67% случаев (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 57–74%) по сравнению с лицами без этого заболевания – 56% (95% ДИ: 44–68%). Суммарный коэффициент распространенности (CoP) сопутствующей патологии у пациентов, страдающих ОА, составил 1,21 (95% ДИ: 1,02–1,45). У больных ОА был существенно повышен риск наличия



**Рис. 1.** Коэффициенты риска сопутствующих заболеваний при ОА (адаптировано) [16]: ЯБ – язвенная болезнь; АГ – артериальная гипертензия; ОНМК – острая недостаточность мозгового кровообращения; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; ИБС – ишемическая болезнь сердца

нескольких сопутствующих заболеваний, причем наибольший риск отмечен для трех и более заболеваний (КоР=1,94; 95% ДИ: 1,45–2,59). Среди всех состояний чаще всего регистрировались (рис. 1) язвенная болезнь (ЯБ) желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК), боль в спине, депрессия, АГ, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)/бронхиальная астма, острая недостаточность мозгового кровообращения (ОНМК), ИБС и пр. Основными полиморбидными состояниями, связанными с ОА, после поправки на возраст и пол были перенесенная ОНМК (КоР=2,61; 95% ДИ: 2,13–3,21), ЯБ желудка и/или ДПК (КоР=2,36; 95% ДИ: 1,71–3,27) и метаболический синдром (МС) (КоР=1,94; 95% ДИ: 1,21–3,12).

Весьма показательны данные А. Dell’Isola и соавт. [17], которые изучали мультиморбидность у пациентов с ОА коленных или тазобедренных суставов. С 1998 по 2010 г. в исследование были включены лица ( $n=548681$ ) без ОА и значимой сопутствующей патологии (учитывали 18 заболеваний). С 2010 по 2017 г. эти пациенты были повторно обследованы, у части из них развился ОА: у 36 465 больных – ОА коленных и у 14 477 – ОА тазобедренных суставов. Было показано, что при ОА на 7–60% повышается риск депрессии, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета (СД), болей в спине и остеопороза (ОП). Так, при ОА коленных суставов скорректированный коэффициент риска (КР) развития боли в спине составил 1,41 (95% ДИ: 1,36–1,45); при АГ – 1,19 (95% ДИ: 1,15–1,23); при СД 2-го типа – 1,19 (95% ДИ: 1,13–1,26); при депрессии – 1,16 (95% ДИ: 1,10–1,2); при сердечной недостаточности (СН) – 1,15 (95% ДИ: 1,09–1,21); при ОП – 1,15 (95% ДИ: 1,09–1,22); при ИБС – 1,07 (95% ДИ: 1,02–1,13). При ОА тазобедренных суставов КР развития болей в спине составил 1,60 (95% ДИ: 1,52–1,68); при ОП – 1,39 (95% ДИ: 1,29–1,51); при АГ – 1,29 (95% ДИ: 1,23–1,36); при СН – 1,24 (95% ДИ: 1,16–1,33); при ИБС – 1,16 (95% ДИ: 1,07–1,25); при депрессии – 1,14 (95% ДИ: 1,06–1,23).

Д.А. Marshall и соавт. [18] оценили распространенность сопутствующих заболеваний (АГ, депрессия, ХОБЛ, СД, ХСН, болезнь периферических сосудов, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) и цереброваскулярные заболевания) среди 497 362 канадских пациентов с ОА: хотя бы одна дополнительная патология встретилась

у 54,6% лиц ( $n=271794$ ), причем 1 сопутствующая болезнь выявлена у 32,4% больных ОА ( $n=161315$ ), 2 – у 14,6% ( $n=72567$ ), 3 и более – у 7,6% ( $n=37912$ ). Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями как у женщин, так и у мужчин (после стандартизации по возрасту) оказались АГ, депрессия и ХОБЛ, при этом у лиц женского пола эти патологические состояния статистически значимо преобладали: стандартизированное отношение частот (SRR, standardized rate ratio) для депрессии – 1,73 (95% ДИ: 1,69–1,77), для ХОБЛ – 1,28 (95% ДИ: 1,25–1,30), для АГ – 1,11 (95% ДИ: 1,09–1,12). Риск мультиморбидности увеличивался с возрастом.

S. Swain и соавт. [19] изучили риск возникновения мультиморбидности при ОА. В исследование было включено 221 807 пациентов с ОА и 221 807 лиц без ОА. Шанс выявления мультиморбидности у больных ОА был повышен почти в 2 раза (отношение шансов (ОШ) – 1,71; 95% ДИ: 1,69–1,74). Наблюдение в течение 5, 10 и 20 лет продемонстрировало более значимое увеличение риска развития мультиморбидности у пациентов с ОА (на 27,3%, 68,4% и 77,4% соответственно срокам наблюдения) по сравнению с группой контроля (19,5%, 42,9% и 70,7% соответственно). Кроме этого, авторы отметили, что 39 сопутствующих заболеваний (из 49 анализируемых) статистически значимо чаще регистрировались при ОА как в ретроспективном, так и в проспективном наблюдениях. В частности, статистически значимо повышались КР развития СН (КР=1,63; 95% ДИ: 1,56–1,71), деменции (КР=1,62; 95% ДИ: 1,56–1,68), заболеваний печени (КР=1,51; 95% ДИ: 1,37–1,67), синдрома раздраженного кишечника (КР=1,51; 95% ДИ: 1,45–1,58) и желудочно-кишечных кровотечений (КР=1,49; 95% ДИ: 1,39–1,59).

Наличие мультиморбидности ассоциируется с более тяжелым течением ОА. Так, систематический обзор и метаанализ 17 исследований [20] показали взаимосвязь между наличием одного и более сопутствующих заболеваний и интенсивностью боли в коленных и/или тазобедренных суставах (коэффициент регрессии (КфР) – 0,18; 95% ДИ: 0,14–0,22), а также более тяжелым нарушением функции этих суставов (КфР=0,20; 95% ДИ: 0,10–0,29). Причем наличие у пациента сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или боли в спине ассоциировалось с ухудшением функции суставов (соответственно КфР=0,08 [95% ДИ: 0,01–0,16] и КфР=0,11 [95% ДИ: 0,02–0,20]), а СД – с усилением боли в суставах (КфР=0,10; 95% ДИ: 0,02–0,17).

М. de Rooij и соавт. [21] в систематическом обзоре и метаанализе 58 исследований (39 из них – высокого качества) продемонстрировали важную роль депрессии в усилении боли в коленных суставах, а увеличение количества сопутствующих заболеваний было предиктором ухудшения функционального статуса при ОА.

В популяционных исследованиях установлено отрицательное влияние мультиморбидности на качество жизни больных ОА. В частности, работа Р.Е. Muckelt и соавт. [22] ( $n=23892$ ) еще раз доказала, что к числу наиболее значимых для больных ОА сопутствующих нарушений относится АГ (37%). Если речь идет о двух заболеваниях, то это АГ и СД; если о трех – АГ, СД и ССЗ. Увеличение числа сопутствующих состояний (от 0 до 4) ассоциировалось с усилением боли в коленных и тазобедренных суставах в течение последнего месяца до включения в исследование (при отсутствии сопутствующих болезней среднее значение боли (М) составило 45,92 мм [98,75% ДИ: 45,30–47,00],

при наличии 4 заболеваний – 57,24 мм [98,75% ДИ: 54,80–59,68]), снижением скорости ходьбы (соответственно 1,57±0,33 и 1,24±0,31 м/с), ухудшением качества жизни по опроснику EQ-5D (соответственно 0,73 [98,75% ДИ: 0,73–0,73] и 0,63 [98,75% ДИ: 0,61–0,64]), худшей оценкой состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (соответственно 73,07 мм [98,75% ДИ: 72,60–73,54 мм] и 55,28 мм [98,75% ДИ: 53,29–57,28 мм]). Авторы отметили, что у малообразованных людей статистически значимо чаще встречались четыре и более сопутствующих заболевания.

Имеются данные о том, что наличие ОА увеличивает риск госпитализаций. Так, в шведском когортном исследовании [23] ( $n=515256$ ) число госпитализаций (на 10 000 человеко-лет) составило для пациентов с ОА 239 (95% ДИ: 235–242), для лиц без ОА – 151 (95% ДИ: 150–152). Было показано, что КР госпитализаций у больных, страдающих ОА, статистически значимо повышен по сравнению с контролем (КР=1,11; 95% ДИ: 1,09–1,13), в связи с чем существует настоятельная необходимость в улучшении ведения пациентов с ОА на амбулаторном этапе.

Мультиморбидный «букет» способствует усилению хронического воспаления, окислительного стресса и различных метаболических нарушений, что может не только негативно влиять на течение ОА и сопутствующей патологии, но и приводить к увеличению риска смертности. В недавно опубликованном обзоре метаанализов было показано, что при ОА независимо от локализации поражения статистически значимо увеличивается КР как общей (КР=1,18–1,23), так и связанной с сердечно-сосудистыми катастрофами летальности (КР=1,21–1,53) [24].

Наличие мультиморбидности, с одной стороны, статистически значимо ограничивает возможности фармакотерапии ОА, а с другой – способствует полипрагмазии, которая часто приводит к нежелательным явлениям и ятрогенной патологии, поэтому важное место среди фармакологических препаратов для лечения ОА должны занимать средства с плеiotропными эффектами, оказывающие влияние не только на ОА, но и на сопутствующие заболевания. В частности, в литературе накапливается все больше информации, свидетельствующей о том, что хондроитин сульфат (ХС) оказывает ряд воздействий, которые способствуют повышению эффективности терапии ОА, улучшению кардиометаболического прогноза, снижению риска прогрессирования нарушений углеводного обмена и смертности.

По данным R. Mazzucchelli и соавт. [25], использование ХС снижает риск развития острого ИМ на 40%. В это исследование «случай-контроль» было включено 23 585 пациентов с острым ИМ, в группу контроля – 117 405 участников. Было отмечено, что пациенты с ИМ статистически значимо реже употребляли симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA, symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis) по сравнению с группой контроля (скорректированное ОШ=0,57; 95% ДИ: 0,46–0,72).

Положительное влияние ХС на атерогенез и эндотелиальную функцию подтверждено в экспериментальных исследованиях на животных [26]. У мышей продемонстрирована способность ХС фиксироваться на атероматозной бляшке, что способствует уменьшению ее размеров, заживлению поврежденного эндотелия и торможению дифференцировки моноцитов/макрофагов в пенные клетки. Эти эффекты частично объясняются механизмом действия ХС, который вызывает снижение

опосредованной фактором некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) индукции как CD36, так и CD146. Известно, что моноциты человека, активированные ФНО- $\alpha$ , увеличивают экспрессию рецепторов окислительно-модифицированных форм липопротеидов низкой плотности (окс-ЛПНП) CD36 и CD146. Эти два рецептора участвуют не только в поглощении окс-ЛПНП, но и в трансэндотелиальной миграции моноцитов, а также способствуют формированию пенных клеток [27, 28].

Таким образом, ХС уменьшает способность моноцитов мигрировать в атеросклеротические очаги и, следовательно, снижает количество предшественников для потенциальных пенных клеток. Схожее влияние ХС оказывает и на макрофаги, уменьшая потребление этими клетками окс-ЛПНП и предотвращая тем самым накопление в них липидов. Отмечено позитивное влияние и на молекулы межклеточной и сосудистой адгезии-1 (ICAM-1 и VCAM-1) и эфрина-В2, которые играют значимую роль при атеросклерозе и эндотелиальной дисфункции [29, 30].

В более раннем исследовании [31], проведенном на мышях с ожирением и атеросклерозом, было выявлено что терапия ХС (1 г/кг/день, внутривенно) в течение 6 дней способствует уменьшению общей площади атероматозных бляшек в области бифуркаций артерий на 62,5%, снижению концентраций интерлейкина (ИЛ) 1 $\beta$  в сыворотке крови на 70%, ФНО- $\alpha$  – на 82%, некоторых хемокинов – на 25–35%. Кроме этого, культуры коронарных эндотелиальных клеток и моноцитов, стимулированные ФНО- $\alpha$ , секретируют меньше провоспалительных цитокинов при воздействии ХС ( $p<0,01$ ). Авторы предположили, что ХС способен замедлить развитие и прогрессирование атеросклероза, однако необходимо дальнейшее изучение этого вопроса.

В литературе начали появляться экспериментальные данные о возможном позитивном влиянии ХС на углеводный обмен. В частности, в работе H. Pang и соавт. [32] продемонстрировано, что ХС обладает ингибирующим эффектом на  $\alpha$ -амилазу (фермент, ответственный за расщепление сложных углеводов пищи на полисахариды). Введение ХС мышам *in vivo* и *in vitro*, в том числе при СД, способствовало улучшению гликемического контроля за счет снижения постпрандиальной гликемии и вариабельности гликемии.

В ходе популяционных исследований разных лет было обнаружено снижение риска смертности у пациентов, получающих SYSADOA. В работе G.A. Bell и соавт. [33], включавшей 77 510 больных в возрасте от 50 до 76 лет, использование ХС способствовало статистически значимому уменьшению общей летальности (КР=0,86; 95% ДИ: 0,78–0,96). Согласно исследованию NHANES [34], регулярный прием глюкозамина и/или ХС (в течение года и более) сопровождался снижением риска как общей смертности – на 39% (КР=0,61; 95% ДИ: 0,49–0,77), так и летальности от кардиоваскулярных катастроф – на 65% (КР=0,35; 95% ДИ: 0,20–0,61), в том числе после поправки по возрасту.

Представленные позитивные эффекты ХС частично объясняются антиапоптотическим и противовоспалительным действием (снижение уровня С-реактивного белка, ингибирование NF- $\kappa$ B пути, экспрессия циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2), ингибция гепариназ и металлопротеаз), а также его способностью восстанавливать гликокаликс [35–38].



На сегодняшний день имеются веские аргументы в пользу симптоматического, противовоспалительного и структурно-модифицирующего действия ХС при ОА различных локализаций [39, 40].

В частности, серьезным подтверждением этих данных является большой систематический обзор и метаанализ 28 рандомизированных клинических исследований [41], в котором еще раз было продемонстрировано замедление прогрессирования ОА (стандартизованное различие средних (SMD, standardised mean difference) – 0,21; 95% ДИ: 0,1–0,32) и улучшение функциональной способности суставов (SMD=–0,15; 95% ДИ: –0,26÷–0,03) на фоне терапии ХС. Недавно опубликованный общий анализ всех исследований по ХС, проведенный J.Y. Reginster и N. Veronese [42], тоже свидетельствует о хорошем профиле безопасности препарата: частота и тяжесть нежелательных явлений (НЯ) были минимальными и сходны с таковыми при приеме плацебо. Показана и возможность уменьшения потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП), что так важно для мультиморбидного пациента.

Имеются доказательства сокращения экономических затрат здравоохранения на фоне терапии SYSADOA. В ретроспективном исследовании VECTRA [43] продемонстрировано, что постепенный переход с НПВП на ХС может сэкономить до 38,7 млн евро Национальной системы здравоохранения Испании, при этом такое переключение позволит избежать развития 2666 осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на каждые 10 тыс. больных. Представленные в 2020 г. расчеты [44] предполагают, что трехлетняя экономия при лечении ХС по сравнению с НПВП с учетом возможных осложнений (55 098 случаев легких и умеренных НЯ и 3060 случаев тяжелых НЯ со стороны ЖКТ; 204 случая развития ИБС; 1089 случаев острого повреждения почек; 733 случая хронической болезни почек) составит 21,8 млн евро.

Таким образом, применение ХС обеспечивает эффективный контроль боли и значительное улучшение функционального статуса у пациентов с ОА, а широкий спектр плейотропных эффектов способствует повышению безопасности лечения, особенно при наличии значимой сопутствующей патологии. В начале терапии для достижения более быстрого анальгетического эффекта и повышения биодоступности препарат может назначаться парентерально, в виде внутримышечных инъекций. К таким лекарственным средствам относится Алфлутоп® (биоактивный концентрат мелкой морской рыбы, в состав которого также входит и ХС), который уже 26 лет уверенно занимает одну из лидирующих позиций среди инъекционных форм SYSADOA в нашей стране. Препарат обладает многокомпонентным эффектом, который связан со следующими механизмами его действия, изученными, в том числе, и в экспериментальных исследованиях [45, 46]: препятствие активации внутриклеточных сигнальных путей (реализуемых через NF-κB/IKK); ингибирование внеклеточного высвобождения провоспалительного цитокина ИЛ-6 и хемокина ИЛ-8; снижение экспрессии ЦОГ-2; блокирование клеточных рецепторов для провоспалительных цитокинов (в частности, ИЛ-1β); подавление активности агрессивных протеолитических ферментов (металлопротеиназ и ADAMTs); связывание молекул адгезии (ICAM); ингибирование внеклеточного высвобождения сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF, vascular

endothelial growth factor), и пр., – что снижает воспалительное повреждение и способствует замедлению деградации хрящевой ткани. Кроме того, у препарата отмечено и антиоксидантное действие в результате увеличения активности каталазы и уменьшения генерации внутриклеточного супероксид аниона и пероксида водорода, что тоже приводит к снижению апоптоза хондроцитов.

Эффективность и безопасность Алфлутопа® доказана в 37 клинических исследованиях ( $n=3676$ ), в том числе в серии плацебо-контролируемых рандомизированных исследований. Так, при ОА коленных суставов, уже после первого курса лечения отмечалось статистически значимое снижение боли (от 25% до 58,6%; в среднем – 43,1%) по ВАШ и индексу WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) [47].

Следует отметить, что большая часть исследований хорошо организована с позиции доказательной медицины (плацебо-контролируемые исследования с контрольными группами, длительным наблюдением, использованием современных инструментальных методов и др.). В частности, изучение симптом- и структурно-модифицирующего действия Алфлутопа® было проведено в двухлетнем многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. В данную работу включено 90 больных ОА коленного сустава (соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology)) II–III стадии по Келлгрэну – Лоуренсу (Kellgren – Lawrence), с болью при ходьбе  $\geq 40$  мм по ВАШ, подписавших информированное согласие. Пациенты были рандомизированно распределены в две группы: первая ( $n=45$ ) получала внутримышечные инъекции Алфлутопа по 1 мл курсами по 20 дней с 6-месячным интервалом в течение 2 лет (всего 4 курса за 2 года), вторая ( $n=45$ ) – инъекции плацебо (изотонический раствор натрия хлорида) по той же схеме. Больные обеих групп при необходимости могли принимать ибупрофен в дозе 600–1200 мг/сут. Согласно полученным результатам, отмечено статистически значимое превосходство Алфлутопа над плацебо как по влиянию на боль по ВАШ, так и по индексу WOMAC (суммарному и всех его составляющих: боль, скованность и функциональная недостаточность). Хороший терапевтический эффект продемонстрирован и по критерию OMERACT-OARSI: ответчиками явились 73% пациентов из первой группы и только 40% – из группы плацебо ( $p=0,001$ ). Статистически значимое улучшение качества жизни и общей оценки состояния здоровья выявлено только в группе активного лечения (соответственно  $p=0,0045$  и  $p=0,03$ ). Кроме того, на фоне данной терапии все пациенты уменьшили дозу (79%) или полностью отменили НПВП (21%). При использовании плацебо снижение суточной потребности в НПВП наблюдалось только у 23% больных [48]. Однако главной ценностью этой работы явилось подтверждение замедления прогрессирования ОА коленных суставов [49]. При сравнении рентгенограмм в начале и в конце исследования (анонимный анализ полученных изображений), оказалось, что отрицательная динамика (сужение суставной щели или появление/увеличение в размерах остеофитов) статистически значимо реже выявлялась в первой группе по сравнению со второй (относительный риск (ОР) – 1,5; 95% ДИ: 1,17–1,99;  $p<0,003$ ). Коллеги из Санкт-Петербурга [50] тоже продемонстрировали структурно-модифицирующий эффект Алфлутопа®,

доказанный с помощью магнитно-резонансной томографии с использованием методики цветового T2-картирования и измерения времени T2-релаксации.

Недавно нами представлены данные о возможности использования препарата в альтернирующем режиме (по 2 мл внутримышечно через день, № 10), который удобнее стандартного курса (по 1 мл внутримышечно ежедневно, № 20), сопоставим по эффективности (на фоне лечения отмечены статистически значимое уменьшение выраженности боли, улучшение функции коленных суставов и качества жизни) и может повышать комплаентность больных [51]. Важным достоинством этого исследования было подтверждение безопасности Алфлутопа®: не выявлено отрицательного влияния на течение мультиморбидной патологии (дислипидемия и/или АГ, и/или СД 2-го типа), которую имели все включенные пациенты [52].

Обращает на себя внимание потенциальный гастропротективный эффект препарата, доказанный в доклинических и клинических исследованиях, что особенно важно у пациентов с ОА, часто принимающих НПВП [53, 54], тем более, что, по данным метаанализа [16], заболеванием ЖКТ (язвенная болезнь) — наиболее частая сопутствующая патология при ОА.

Принципиальным достоинством Алфлутопа® является низкая частота НЯ — практически такая же, как при использовании плацебо. Среди всех единичных НЯ чаще всего встречались местные постинъекционные реакции.

Хорошая безопасность препарата позволяет применять его и у пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Таким образом, проблема мультиморбидности при ОА до конца не изучена, и имеется много вопросов, требующих пристального внимания как специалистов различного профиля, так и всех звеньев здравоохранения, направленных на внедрение комплексного понимания полиморбидности в практическую работу врачей. Идеальная парадигма патофизиологического подхода должна состоять в коррекции множественных нарушений, имеющихся у каждого конкретного пациента. SYSADOA, и в частности препарат Алфлутоп®, являются важным компонентом терапии у пациентов с мультиморбидностью при ОА, что обусловлено их плейотропными эффектами и высокой безопасностью, позволяющими сократить общую потребность в медикаментозной терапии.

#### **Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. В. Насоновой», № государственного задания 1021051503111-9.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федеральная служба государственной статистики. Старшее поколение. [Federal State Statistics Service. The older generation. (In Russ)]. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13877/> (Accessed: 20th March 2022).
2. Parekh AK, Barton MB. The challenge of multiple comorbidity for the US health care system. *JAMA*. 2010;303(13):1303-1304. doi: 10.1001/jama.2010.381
3. Garin N, Koyanagi A, Chatterji S, Tyrovolas S, Olaya B, Leonard M, et al. Global multimorbidity patterns: A cross-sectional, population-based, multi-country study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(2):205-214. doi: 10.1093/gerona/glv128
4. Вёрткин АЛ, Румянцев МА, Скотников АС, Ларюшкина ЕД, Соколова ИН, Фельдман МА, и др. Коморбидность: от истоков развития до современного понятия. Как оценить и прогнозировать? *Врач скорой помощи*. 2011;(7):4-14. [Vyortkin AL, Rumyantsev MA, Skotnikov AS, Laryushkina ED, Sokolova IV, Feldman MA, et al. Comorbidity: From the start of development up to modern conception. How to estimate and prognosticate? *Emergency Doctor*. 2011;(7):4-14 (In Russ)].
5. Souza DLB, Oliveras-Fabregas A, Minobes-Molina E, de Camargo Cancela M, Galbany-Estragués P, Jerez-Roig J. Trends of multimorbidity in 15 European countries: A population-based study in community-dwelling adults aged 50 and over. *BMC Public Health*. 2021;21(1):76. doi: 10.1186/s12889-020-10084-x
6. Wang X, Yao S, Wang M, Cao G, Chen Z, Huang Z, et al. Multimorbidity among two million adults in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(10):3395. doi: 10.3390/ijerph17103395
7. Almirall J, Fortin M. The coexistence of terms to describe the presence of multiple concurrent diseases. *J Comorb*. 2013;3:4-9. doi: 10.15256/joc.2013.3.22
8. Оганов РГ, Драпкина ОМ. Полиморбидность: закономерности формирования и принципы сочетания нескольких заболеваний у одного пациента. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(4):4-9. [Oganov RG, Drapkina OM. Polymorbidity: Specifics of co-development and concomitance of several diseases in one patient. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016; 15(4):4-9 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2016-4-4-9
9. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis*. 1970;23(7):455-468. doi: 10.1016/0021-9681(70)90054-8
10. Лазебник ЛБ, Конев ЮВ. Исторические особенности и семантические трудности использования терминов, обозначающих множественность заболеваний у одного больного. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;154(6):4-9. [Lazebnik LB, Konev YuV. Historical features and semantic difficulties of using terms denoting the multiplicity of diseases in one patient. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;154(6):4-9 (In Russ.)].
11. Вёрткин АЛ, Скотников АС. Коморбидность. *Лечащий врач*. 2013;6:66-68. [Vertkin AL, Skotnikov AS. Comorbidity. *Lechaschi vrach*. 2013;6:66-68 (In Russ.)].
12. Le Reste JY, Nabbe P, Manceau B, Lygidakis C, Doerr C, Lingner H, et al. The European General Practice Research Network presents a comprehensive definition of multimorbidity in family medicine and long term care, following a systematic review of relevant literature. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(5):319-325. doi: 10.1016/j.jamda.2013.01.001
13. Kernick D, Chew-Graham CA, O'Flynn N. Clinical assessment and management of multimorbidity: NICE guideline. *Br J Gen Pract*. 2017;67(658):235-236. doi: 10.3399/bjgp17X690857
14. Gomes F, Schuetz P, Bounoure L, Austin P, Ballesteros-Pomar M, Cederholm T, et al. ESPEN guidelines on nutritional support for polymorbid internal medicine patients. *Clin Nutr*. 2018;37(1):336-353. doi: 10.1016/j.clnu.2017.06.025
15. Оганов РГ, Симаненков ВИ, Бакулин ИГ, Бакулина НВ, Барбараш ОЛ, Бойцов СА, и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5-66. [Oganov RG, Simanenkov VI, Bakulin IG, Bakulina NV, Barbarash OL, Boytsov SA, et al. Comorbid pathology in clinical practice. Algorithms for diagnosis and treatment. *Cardiovascular*

- Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5-66 (In Russ)]. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
16. Swain S, Sarmanova A, Coupland C, Doherty M, Zhang W. Comorbidities in osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(7):991-1000. doi: 10.1002/acr.24008
  17. Dell'Isola A, Pihl K, Turkiewicz A, Hughes V, Zhang W, Bierma-Zeinstra S, et al. Risk of comorbidities following physician-diagnosed knee or hip osteoarthritis: A register-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Jun 4. doi: 10.1002/acr.24717
  18. Marshall DA, Liu X, Barnabe C, Yee K, Faris PD, Barber C, et al. Existing comorbidities in people with osteoarthritis: A retrospective analysis of a population-based cohort in Alberta, Canada. *BMJ Open*. 2019;9(11):e033334. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033334
  19. Swain S, Coupland C, Mallen C, Kuo CF, Sarmanova A, Bierma-Zeinstra SMA, et al. Temporal relationship between osteoarthritis and comorbidities: A combined case control and cohort study in the UK primary care setting. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(9):4327-4339. doi: 10.1093/rheumatology/keab067
  20. Calders P, Van Ginckel A. Presence of comorbidities and prognosis of clinical symptoms in knee and/or hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47(6):805-813. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.016
  21. de Rooij M, van der Leeden M, Heymans MW, Holla JF, Häkkinen A, Lems WF, et al. Prognosis of pain and physical functioning in patients with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(4):481-492. doi: 10.1002/acr.22693
  22. Muckelt PE, Roos EM, Stokes M, McDonough S, Grønne DT, Ewings S, et al. Comorbidities and their link with individual health status: A cross-sectional analysis of 23,892 people with knee and hip osteoarthritis from primary care. *J Comorb*. 2020;10:2235042X20920456. doi: 10.1177/2235042X20920456
  23. Kiadaliri A, Englund M. Osteoarthritis and risk of hospitalization for ambulatory care-sensitive conditions: A general population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(9):4340-4347. doi: 10.1093/rheumatology/keab161
  24. Constantino de Campos G, Mundi R, Whittington C, Toutounji MJ, Ngai W, Sheehan B. Osteoarthritis, mobility-related comorbidities and mortality: An overview of meta-analyses. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20981219. doi: 10.1177/1759720X20981219
  25. Mazzucchelli R, Rodríguez-Martín S, García-Vadillo A, Gil M, Rodríguez-Miguel A, Barreira-Hernández D, et al. Risk of acute myocardial infarction among new users of chondroitin sulfate: A nested case-control study. *PLoS One*. 2021;16(7):e0253932. doi: 10.1371/journal.pone.0253932
  26. Melgar-Lesmes P, Sánchez-Herrero A, Lozano-Juan F, de la Torre Hernández JM, Montell E, Jiménez W, et al. Chondroitin sulphate attenuates atherosclerosis in ApoE knockout mice involving cellular regulation of the inflammatory response. *Thromb Haemost*. 2018;118(7):1329-1339. doi: 10.1055/s-0038-1657753
  27. Park YM, Febbraio M, Silverstein RL. CD36 modulates migration of mouse and human macrophages in response to oxidized LDL and may contribute to macrophage trapping in the arterial intima. *J Clin Invest*. 2009;119(1):136-145. doi: 10.1172/JCI35535
  28. Bardin N, Blot-Chaubaud M, Despoix N, Kebir A, Harhour K, Arsanto JP, et al. CD146 and its soluble form regulate monocyte transendothelial migration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(5):746-753. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.183251
  29. Galkina E, Ley K. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(11):2292-2301. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.149179
  30. Braun J, Hoffmann SC, Feldner A, Ludwig T, Henning R, Hecker M, et al. Endothelial cell ephrinB2-dependent activation of monocytes in arteriosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(2):297-305. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.217646
  31. Melgar-Lesmes P, Garcia-Polite F, Del-Rey-Puech P, Rosas E, Dreyfuss JL, Montell E, et al. Treatment with chondroitin sulfate to modulate inflammation and atherogenesis in obesity. *Atherosclerosis*. 2016;245:82-87. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.016
  32. Pang H, Li J, Miao Z, Li SJ. Inhibitory effects of chondroitin sulfate on alpha-amylase activity: A potential hypoglycemic agent. *Int J Biol Macromol*. 2021;184:289-296. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.06.062
  33. Bell GA, Kantor ED, Lampe JW, Shen DD, White E. Use of glucosamine and chondroitin in relation to mortality. *Eur J Epidemiol*. 2012;27(8):593-603. doi: 10.1007/s10654-012-9714-6
  34. King DE, Xiang J. Glucosamine/chondroitin and mortality in a US NHANES cohort. *J Am Board Fam Med*. 2020;33(6):842-847. doi: 10.3122/jabfm.2020.06.200110
  35. Masola V, Zaza G, Onisto M, Lupo A, Gambaro G. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: Biological roles and pharmacological effects. *Int Angiol*. 2014;33(3):243-254.
  36. Herrero-Beaumont G, Marcos ME, Sánchez-Pernaute O, Granados R, Ortega L, Montell E, et al. Effect of chondroitin sulphate in a rabbit model of atherosclerosis aggravated by chronic arthritis. *Br J Pharmacol*. 2008;154(4):843-851. doi: 10.1038/bjp.2008.113
  37. Xu CX, Jin H, Chung YS, Shin JY, Woo MA, Lee KH, et al. Chondroitin sulfate extracted from the *Styela clava* tunic suppresses TNF-alpha-induced expression of inflammatory factors, VCAM-1 and iNOS by blocking Akt/NF-kappaB signal in JB6 cells. *Cancer Lett*. 2008;264(1):93-100. doi: 10.1016/j.canlet.2008.01.022
  38. Chou MM, Vergnolle N, McDougall JJ, Wallace JL, Marty S, Teskey V, et al. Effects of chondroitin and glucosamine sulfate in a dietary bar formulation on inflammation, interleukin-1beta, matrix metalloproteinase-9, and cartilage damage in arthritis. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2005;230(4):255-262. doi: 10.1177/153537020523000405
  39. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2019;3(11-2):48-52. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to osteoarthritis therapy taking into account updated international guidelines. *RMJ. Medical Review*. 2019;3(11-2):48-52 (In Russ.)].
  40. Лила АМ, Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Кашеярова НГ. Симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA): новые возможности применения. *Современная ревматология*. 2022;16(2):99-106. [Lila AM, Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG. Symptomatic delayed-acting drugs (SYSADOA): New applications. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(2):99-106 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-2-99-106
  41. Yang W, Sun C, He SQ, Chen JY, Wang Y, Zhuo Q. The efficacy and safety of disease-modifying osteoarthritis drugs for knee and hip osteoarthritis – A systematic review and network meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2021;36(7):2085-2093. doi: 10.1007/s11606-021-06755-z
  42. Reginster JY, Veronese N. Highly purified chondroitin sulfate: A literature review on clinical efficacy and pharmacoeconomic aspects in osteoarthritis treatment. *Ageing Clin Exp Res*. 2021;33(1):37-47. doi: 10.1007/s40520-020-01643-8
  43. Rubio-Terrés C; Grupo del estudio VECTRA. Evaluación económica del uso de condroitín sulfato y antiinflamatorios no esteroideos en el tratamiento de la artrosis. Datos del estudio VECTRA [An economic evaluation of chondroitin sulfate and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of osteoarthritis. Data from the VECTRA study]. *Reumatol Clin*. 2010;6(4):187-195. (In Spanish). doi: 10.1016/j.reuma.2009.12.009
  44. Rubio-Terrés C, Bernad Pineda M, Herrero M, Nieto C, Rubio-Rodríguez D. Analysis of the health and budgetary impact of chondroitin sulfate prescription in the treatment of knee osteoarthritis compared to NSAIDs and COXIBs. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2020;12:505-514. doi: 10.2147/CEOR.S265994
  45. Olariu L, Dumitriu B, Buse E, Rosoiu N. The "in vitro" effect of Allutop® product on some extracellular signaling factors

- involved in the osteoarthicular pathology inflammation. *Acad Rom Sci Ann Ser Biol Sci*. 2015;(4):7-17.
46. Olariu L, Pyatigorskaya N, Dumitriu B, Pavlov A, Vacaru AM, Vacaru A. "In vitro" chondro-restitutive capacity of Alflutop® proved on chondrocytes cultures. *Rom Biotechnol Lett*. 2016;(22):12047-12053.
  47. Каратеев АЕ. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. *Современная ревматология*. 2020;14(4):111-124. [Karateev AE. Bioactive concentrate from small sea fish: Evaluation of the efficacy and safety of the drug on the basis of the analysis of 37 clinical trials. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):111-124 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-111-124
  48. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА, Чичасова НВ, Имамединова ГР, Шостак НА, и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 – оценка симптом-модифицирующего действия препарата. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(5):532-538. [Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, Chichasova NV, Imametdinova GR, Shostak NA, et al. Multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial of the symptom- and structure-modifying effect of Alflutop in patients with knee osteoarthritis. Communication 1. Evaluation of the symptom-modifying effect of the drug. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):532-538 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1545
  49. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА, Чичасова НВ, Имамединова ГР, Шостак НА, и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 – оценка структурно-модифицирующего действия препарата. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):174-177. [Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, Chichasova NV, Imametdinova GR, Shostak NA, et al. A multicenter, blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom- and structure-modifying effect of Alflutop in patients with knee osteoarthritis. Report 2: The assessment of the structure-modifying effect of the drug. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):174-177 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-174-177
  50. Беляева ИБ, Мазуров ВИ, Трофимов ЕА. Анализ терапевтических преимуществ медленнодействующих симптоматических средств при остеоартрите: акцент на структурно-модифицирующее действие. *Современная ревматология*. 2021;15(6):117-123. [Belyaeva IB, Mazurov VI, Trofimov EA. Analysis of the therapeutic benefits of symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis: Emphasis on structural-modifying action. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):117-123 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-6-117-123
  51. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Лиля АМ, Мазуров ВИ, Шостак НА, Шмидт ЕИ, и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 1: оценка эффективности препарата при различных схемах применения. *Современная ревматология*. 2019;13(3):51-59. [Alekseeva LI, Taskina EA, Lila AM, Mazurov VI, Shostak NA, Shmidt EI, et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 1: Evaluation of the efficacy of the drug in different treatment regimens. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):51-59 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-51-59
  52. Шарапова ЕП, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ, Аникин СГ, Стребкова ЕА, и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 2: оценка безопасности препарата при различных схемах применения. *Современная ревматология*. 2020;14(1):67-73. [Sharapova EP, Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG, Anikin SG, Strebkova EA, et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 2: Evaluation of the efficacy of the drug in different use regimens. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):67-73 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-1-67-73
  53. Куксгауз ИА, Шекунова ЕВ, Кашкин ВА, Фаустова НМ, Гушин ЯА, Макарова МН, и др. Изучение гастропротективного эффекта препарата Алфлутоп на модели индуцированной диклофенаком гастропатии у крыс. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;166(5):15-21. [Kuksgauz IA, Shekunova EV, Kashkin VA, Faustova NM, Gushin YA, Makarova MN, et al. Gastroprotective effect of Alflutop on diclofenac-induced gastropathy in rats. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;166(5):15-21 (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-166-5-15-21
  54. Дроздов ВН, Коломиец ЕВ. Применение Алфлутопа у больных с остеоартрозом с НПВС-гастропатией. *Фарматека*. 2015;20:21. [Drozdov VN, Kolomiets EV. The use of Alflutop in patients with osteoarthritis with NSAID gastropathy. *Farmateka*. 2015;20:21 (In Russ.)].

**Таскина ЕА.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>

**Алексеева ЛИ.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

**Кашеварова НГ.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8732-2720>

**Лиля А.М.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

**Насонов Е.Л.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

# АЦЦП-негативный ревматоидный артрит – клинические и иммунологические особенности

Д.А. Дибров<sup>1</sup>



**Д.А. Дибров** – аспирант  
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой  
(научный руководитель – д.м.н.  
А.С. Авдеева) ФГБНУ «Научно-  
исследовательский институт  
ревматологии им. В.А. Насоновой»

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

**Контакты:** Дибров  
Данил Алексеевич,  
[dibrovd995@gmail.com](mailto:dibrovd995@gmail.com)  
**Contacts:** Danil Dibrov,  
[dibrovd995@gmail.com](mailto:dibrovd995@gmail.com)

**Поступила** 18.02.2022  
**Принята** 23.05.2022

В зависимости от наличия лабораторных биомаркеров: IgM ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), – выделяют серопозитивный и серонегативный варианты ревматоидного артрита (РА). Иммунологические субтипы различаются по факторам риска, иммунопатогенезу и характеру течения заболевания.

Представлен обзор данных, касающихся иммунологических и клинических особенностей АЦЦП-негативного варианта РА. Присутствие АЦЦП в периферической крови отражает наличие прогрессирующего эрозивного процесса с преобладанием воспалительного компонента и вовлечением В-клеток. При АЦЦП-негативном субтипе преобладают пролиферативные изменения; важное значение в патогенезе играют нарушения, связанные с Т-клеточным звеном, в первую очередь с CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитами. Для данного варианта заболевания характерен менее выраженный эрозивный процесс, однако воспалительная активность при обоих субтипах РА может быть сопоставима. Ранняя диагностика, регулярный контроль активности заболевания и стратегия «лечения до достижения цели» рекомендованы как для позитивного, так и для негативного по АЦЦП РА, однако эффективность отдельных препаратов при этих субтипах может значительно различаться.

**Ключевые слова:** антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, ревматоидный артрит, АЦЦП-негативный ревматоидный артрит, серонегативный ревматоидный артрит

**Для цитирования:** Дибров ДА. АЦЦП-негативный ревматоидный артрит – клинические и иммунологические особенности. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):314–326.

## ACCP-NEGATIVE RHEUMATOID ARTHRITIS – CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES

Danil A. Dibrov<sup>1</sup>

Depending on the presence of laboratory biomarkers: rheumatoid factor IgM and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (ACCP), “seropositive” and “seronegative” variants of rheumatoid arthritis (RA) are distinguished. Immunological subtypes differ in risk factors, immunopathogenesis, and the course of the disease.

A review of data concerning immunology and clinical features of ACCP-negative rheumatoid arthritis is presented. The presence of ACCP in the peripheral blood reflects the progressive erosive process with a predominance of the inflammatory component and involvement of the B cells. Proliferative changes predominate in the ACCP-negative subtype; disorders associated with the T-cell link, primarily with CD4<sup>+</sup> T-lymphocytes, play an important role in pathogenesis. This variant of the disease is characterized by a less pronounced erosive process, but the inflammatory activity in both subtypes of RA can be comparable. Early diagnosis, regular monitoring of the disease activity and the «treat to target» strategy are recommended for both positive and negative ACCP RA, however, the effectiveness of individual drugs in these subtypes may vary significantly.

**Key words:** anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, rheumatoid arthritis, ACCP-negative rheumatoid arthritis, seronegative rheumatoid arthritis

**For citation:** Dibrov DA. ACCP-negative rheumatoid arthritis – clinical and immunological features. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):314–326 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-314-326

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов [1]. В зависимости от наличия лабораторных биомаркеров: IgM ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), – выделяют серопозитивный и серонегативный варианты РА. Иммунологические субтипы различаются по факторам риска, иммунопатогенезу и характеру течения заболевания.

### Факторы риска

Генетическая предрасположенность к заболеванию характерна для обоих иммунологических субтипов РА, при АЦЦП-позитивном она составляет 50%, а при АЦЦП-негативном – около 20% [2, 3]. Ассоциация с наличием РА, спондилоартритов или системных заболеваний соединительной ткани у родственников в равной степени характерна для обоих субтипов [4]. В рамках генов главного комплекса гистосовместимости для АЦЦП-позитивного варианта характерно наличие аллелей «общего» эпитопа HLA-DRB1, а для АЦЦП-негативного субтипа – аллели HLA-DR3 [5, 6]. При изучении генетических полиморфизмов РА вне HLA по отношению к серологическому статусу по АЦЦП были выделены 3 группы локусов [7]. Локусы первой группы характерны для АЦЦП-позитивного субтипа: AFF3, CCR6, CCL21, IL2RA и CD28 [7–12]. Локусы второй группы ассоциированы с РА независимо от серологического статуса: TNFAIP3, C5orf30, STAT4, ANKRD55, BLK, RPTN22 [7–12]. К третьей группе относятся локусы генов предрасположенности к АЦЦП-негативному субтипу: CLYBL, SMIM2, SPP1, CLEC16A, IRF5, DCIR [7–12]. Наиболее значимая связь АЦЦП-негативного РА выявлена с полиморфизмом ANKRD55, функции которого еще не изучены, однако известно о его ассоциации с другими аутоиммунными заболеваниями: рассеянным склерозом, воспалительными миопатиями, болезнью Крона и др. [13] Примечательно, что экспрессия ANKRD55 тесно взаимосвязана с изоформами белка 14-3-3, который активно изучается в качестве потенциального биомаркера РА [13–15]. Другие значимые при серонегативном РА гены, *IRF5* и *DHCR7*, кодируют часть рецептора и фермент, участвующие в метаболизме витамина D [16, 17]. Негенетические факторы риска для субтипов также различаются. Курение является важным фактором риска только для АЦЦП-позитивного РА [18]. Но при этом хронические респираторные заболевания служат

фактором риска РА независимо от иммунологического субтипа [19]. Отмечено, что наиболее значительный модифицируемый фактор риска АЦЦП-негативного РА – это ожирение [18, 20–23].

### Иммунологическая характеристика

Известно, что антитела к цитруллинированным белкам не только имеют значение для диагностики РА, но также играют важную роль в патогенезе заболевания [24]. Иммунопатогенетические особенности АЦЦП-негативного варианта РА в настоящее время малоизучены из-за гетерогенности его подтипов и сложности выявления единого механизма развития патологии. На ранней стадии АЦЦП-негативного РА у циркулирующих CD4<sup>+</sup> Т-клеток обнаружен специфический комплекс STAT-3 генов («автограф»), ассоциированный с повышенным уровнем интерлейкина (ИЛ) 6 и трансформацией недифференцированного артрита в РА независимо от изначальной активности заболевания (диагностическая чувствительность (ДЧ) – 85%; диагностическая специфичность (ДС) – 75%) [25, 26]. Специфические полиморфизмы в локусах STAT-3 и STAT-4 выявлены у АЦЦП-негативных пациентов с РА [27]. В эксперименте на культуре клеток было показано, что стимуляция ИЛ-6 приводит к экспрессии STAT-3 комплекса генов у «наивных» CD4<sup>+</sup> Т-клеток, их активации и пролиферации с последующим уклоном дифференциации в Т-хелперы 1-го типа (Th1) [28]. В синовиальной ткани и периферической крови пациентов с ранней стадией РА обнаружено коррелирующее с активностью заболевания большое количество CD161<sup>+</sup> Th17-клеток, имеющих STAT-3-опосредованную резистентность к воздействию Т-регуляторных клеток [29–31]. CD161<sup>+</sup> Th17-клетки обладают способностью к конверсии в «неклассические» CD161<sup>+</sup> Th1-клетки и цитокиновой «полифункциональностью»: в больших количествах синтезируют гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), интерферон (ИФН)  $\gamma$ , ИЛ-2 и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [30–32]. Следовательно, нарушение иммунологической толерантности и формирование самоподдерживающегося воспаления на доклинической стадии РА не обязательно включает в себя аутореактивность со стороны В-клеток и синтез аутоантител.

При изучении клеточного состава синовиальной ткани у АЦЦП-позитивных и АЦЦП-негативных пациентов получены противоречивые результаты: так, по данным ряда авторов, при проведении иммуногистохимического анализа не было обнаружено различий между двумя субтипами

заболевания [33, 34]. В других работах у АЦЦП-позитивных пациентов отмечена значительная лимфоцитарная инфильтрация, у АЦЦП-негативных – большая толщина синовиальной оболочки и более выраженный фиброз [35, 36]. M.J. Lewis и соавт. [37], предложившие классификацию синовиальной ткани на основе патологических типов (патотипов) транскрипции генов, включающей лимфо-миелоидный, диффузный миелоидный и пауци-иммунный варианты, также отмечают различия с учетом серологического статуса пациентов. При лимфо-миелоидном патотипе наблюдались самые высокие уровни АЦЦП, РФ, С-реактивного белка (СРБ), значения скорости оседания эритроцитов (СОЭ), индекса DAS28 (Disease Activity Score 28) и суммарного счета Шарпа; при пауци-иммунном – самые низкие; при диффузном миелоидном – промежуточные [38]. Было показано, что для АЦЦП-негативных пациентов характерно наличие диффузного миелоидного и пауци-иммунного патотипов, при которых медленнее прогрессирует деструкция суставов [38–40]. Установлено, что для В-клеток, дендритных клеток, макрофагов синовиальной ткани АЦЦП-негативных пациентов характерна повышенная экспрессия хемокинов CCL13, CCL18, а для Т-клеток, дендритных клеток и макрофагов – фермента матриксной металлопротеиназы 3 (ММП-3) [40]. CCL13 (CC motif chemokine ligand 13; monocyte chemoattractant protein 4) – хемокин, который может блокировать апоптоз фибробластов синовиальной ткани и индуцировать ангиогенез, что способствует образованию паннуса [41]. Известно, что синтез CCL13 повышается при воздействии ФНО- $\alpha$  [41]. CCL18 (CC chemokine ligand 18; pulmonary and activation-regulated chemokine, macrophage inflammatory protein-4, dendritic cell-chemokine 1, alternative macrophage activation associated CC-chemokine-1) синтезируется преимущественно дендритными клетками и макрофагами, в физиологических условиях выполняет супрессорную функцию и поддерживает иммунологическую толерантность [42]. При патологических состояниях CCL18 стимулирует избыточную конверсию моноцитов в М2-макрофаги, активирует фибробластоподобные синовиоциты, блокирует хемотаксис, опосредованный другими хемокинами (CCR1-5) [43–46]. Нарушение регуляции синтеза CCL18 обуславливает «профибротический» эффект, так как высокие титры хемокина выявлены в коже и легких у пациентов с системной склеродермией [47, 48] и в легких больных идиопатическим легочным фиброзом [49, 50]. ММП-3 (стромелизин 1) – это протеолитический фермент, который синтезируется В-клетками и синовиальными фибробластами, экспрессируется в ткани паннуса, активирует проколлагеназу и способствует разрушению хряща [51–53]. Известно, что ММП-3 отражает активность РА и позволяет прогнозировать развитие эрозий [54, 55]. Высокий уровень ММП-3 у АЦЦП-негативных пациентов с недифференцированным артритом может быть предиктором развития РА (ДЧ=63,6%; ДС=81,5%) [56, 57].

В периферической крови отмечена корреляция уровней ИЛ-1 $\beta$ , антагониста рецептора ИЛ1, ИЛ-9, ИЛ-15, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, ГМ-КСФ с АЦЦП [58]. При изучении секреции цитокинов в синовиальной ткани у АЦЦП-негативных пациентов выявлено значительное повышение синтеза CD4<sup>+</sup> Т-клетками ФНО- $\alpha$ , ИЛ-2, ИЛ-22 [39]. ИЛ-2 в больших количествах стимулирует пролиферацию Т-клеток и НК-клеток (natural killer), а в низких дозах способствует росту числа Т-регуляторных

клеток [59]. ИЛ-22 стимулирует пролиферацию фибробластов, синтез хемокина CCL2 и индуцирует экспрессию RANKL [60, 61]. ИЛ-2 и ИЛ-22 реализуют свои эффекты преимущественно путем активации JAK-STAT сигнального пути [59, 62]. У АЦЦП-позитивных пациентов в синовиальной жидкости выявляются более высокие уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ17F и хемокина CCL20, опосредующего миграцию Th17- и В-лимфоцитов во вторичные лимфоидные ткани [33, 63].

Известно, что при РА в синовиальной ткани выше экспрессия toll-подобных рецепторов (TLR, toll-like receptors), что является одним из механизмов инициации и поддержания воспаления в суставе [64–66]. У АЦЦП-негативных пациентов показано повышение экспрессии только TLR2, в то время как у АЦЦП-позитивных значительно усилена экспрессия TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR7, TLR8 [67]. Повышенная активация TLR2 вызывает нарушение функций митохондрий с последующим изменением метаболических процессов в клетках, что приводит к оксидативному стрессу, синтезу провоспалительных цитокинов и хемокинов [68]. Связывание цитруллинированных белков с TLR4 может вызывать активацию макрофагов [69], а TLR7, TLR8, TLR9 стимулируют синтез ИФН в результате реакции на нуклеиновые кислоты, которые могут в большом количестве оказаться во внеклеточном пространстве в результате АЦЦП-индуцированного NETоза [70–72].

Таким образом, накопленные данные позволяют говорить о наличии существенных различий иммунологических нарушений при разных субтипах РА в зависимости от выявления АЦЦП. Присутствие АЦЦП в периферической крови отражает развитие прогрессирующего эрозивного процесса с преобладанием воспалительного компонента и вовлечением В-клеток. При АЦЦП-негативном субтипе большее значение имеют CD4<sup>+</sup>-клетки, а в патологическом состоянии доминирует пролиферативно-фибротический процесс [73].

#### Клинические фенотипы АЦЦП-негативного варианта РА

Различные генетические и иммунологические факторы обуславливают широкий спектр эпидемиологических и клинических признаков, характерных для отдельных подтипов АЦЦП-негативного варианта РА. У части пациентов с серонегативным РА при дополнительном лабораторном обследовании выявляются другие высокоспецифичные аутоантитела: к карбамилированным белкам (анти-Карб), цитруллинированному и ацетилованному виментину (анти-MCV), пептидил-аргинин-дезаминазе (анти-ПАД), RA33 и др. [74–76]. Более подробно роль новых аутоантител обсуждалась в наших предыдущих публикациях [77]. Аутоантитела способны вызывать образование и накопление иммунных комплексов, формирующих в суставах локальные очаги воспаления, поддерживаемые привлеченными нейтрофилами, активированными макрофагами и фибробластами [78]. При этом «дополнительные» аутоантитела могут не только иметь диагностическое значение, но и ассоциироваться с характерными для определенных иммунологических подтипов клиническими признаками. Например, обнаружение анти-Карб и анти-ПАД3/4 у пациентов с РА ассоциировалось с интерстициальным поражением легких [79–81]; высокого уровня анти-MCV – с системными проявлениями РА (кожный

васкулит, нейропатия, плеврит, перикардит) [82]; анти-ПАД2 – с относительно легким течением заболевания, меньшим количеством пораженных суставов и эрозий [83]. Известно, что наличие РФ и АЦЦП позволяет прогнозировать эффективность анти-В-клеточной терапии [84–86], но также было показано, что обнаружение анти-МСУ позволяет предсказать ответ на ритуксимаб (РТМ) [87, 88], а анти-Карб – на абатацепт (АБЦ) [89].

Другим подтипом АЦЦП-негативного РА является деструктивный артрит с высокой секрецией цитокина TNFSF14 и специфическим клональным профилем CD8<sup>+</sup>-клеток, при котором отмечается прогрессирующее разрушение лучезапястных и крупных суставов, а также рефрактерность к проводимой терапии [90]. TNFSF14 активно исследуется в контексте онкологических заболеваний, в связи с чем накоплены обширные данные о его регуляции и физиологических функциях [91]. Эффекты TNFSF14 зависят от воспринимающих его рецепторов и клеток. Рецептор LIGHT (Lymphotoxin, exhibits Inducible expression and competes with Herpes Simplex Virus Glycoprotein D for Herpes Virus Entry Mediator, a receptor expressed by T cells) – белок, который экспрессируется Т-клетками, NK-клетками и дендритными клетками, – обладает стимулирующим эффектом в отношении активации и пролиферации Т-клеток [92]. Другой рецептор, LTβR, экспрессируется эпителиальными, стромальными, дендритными и миелоидными клетками, а его функция заключается в регуляции развития лимфоидных структур [93, 94]. В экспериментах на мышцах выявлена тесная связь TNFSF14 (LIGHT) с регуляцией ремоделирования костной ткани [95, 96]. Также отмечено, что у пациентов с РА повышение экспрессии TNFSF14 (LIGHT) может индуцировать остеокластогенез и костную резорбцию [97].

Отдельным подвидом РА, который встречается как у позитивных, так и у негативных по АЦЦП пациентов, можно считать вариант с гетерозиготным носительством мутаций в гене *MEFV*, кодирующем пирин, ассоциированный с усилением активности инфламмасом и избыточным синтезом ИЛ-1β, ИЛ-18 [98]. Ген *MEFV* широко известен и изучен ввиду его этиопатогенетического значения для семейной средиземноморской лихорадки – наследственного моногенного аутовоспалительного заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования. Наличие мутаций *MEFV* не повышает риск возникновения РА, но при развитии данного заболевания придает ему черты аутовоспалительной патологии, обуславливает более тяжелое течение, лихорадку и серозиты, а также положительный эффект терапии колхицином [98–100].

Отдельным подтипом является РА с началом в пожилом возрасте. АЦЦП-негативный вариант РА обычно манифестирует в более позднем возрасте, чем АЦЦП-позитивный [101–104]. При дебюте РА у пожилых пациентов характерны отсутствие РФ, высокие значения СРБ и СОЭ, острое начало заболевания с лихорадкой, потерей веса и вовлечением крупных проксимальных суставов, что имеет клиническое сходство с ревматической полимиалгией [105]. Отмечены также изменения и в цитокиновом профиле: у пожилых пациентов по сравнению с молодыми повышен уровень ИЛ-6 и снижено содержание ФНО-α [106]. Учитывая высокую коморбидность и опасность полипрагмазии, остается дискуссионным вопрос разработки отдельной стратегии терапии для этой группы больных. Согласно накопленным данным, в пожилом возрасте реже

назначается терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) и чаще используются глюкокортикоиды, при этом активность заболевания выше, чем у молодых пациентов [103, 104].

Наличие патогенетических особенностей и подвидов иммунологических субтипов позволяет поставить вопрос о том, насколько такое деление согласуется с клинической картиной и может иметь значение для диагностики и выбора терапии. Критерии Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR,/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. [107] значительно менее чувствительны в отношении АЦЦП-негативных пациентов на ранней стадии РА [108]. На стадии, предшествующей появлению артрита, у АЦЦП-негативных пациентов меньше длительность артралгий и больше число болезненных суставов [109]. При этом боль в основном локализована в суставах кистей, а у АЦЦП-позитивных пациентов чаще вовлечены также суставы нижних конечностей. В настоящее время данные исследований о степени активности РА в зависимости от наличия АЦЦП противоречивы. В некоторых публикациях показано, что АЦЦП-позитивный вариант РА ассоциирован с более высокими показателями активности по DAS28 как на ранних стадиях, так и при длительном периоде наблюдения [110–113]. Но в большинстве исследований на ранней стадии РА не наблюдалось существенных различий активности заболевания у позитивных и негативных по АЦЦП больных [114–120]. Нельзя исключить, что активность заболевания более тесно связана с РФ, а наличие АЦЦП в этом случае является «сопутствующим» фактором [121]. Учитывая распределение баллов в критериях ACR/EULAR 2010 г. [107], при серонегативном субтипе активность заболевания на момент установления диагноза может быть даже выше, поскольку для его подтверждения необходимо иметь большее количество вовлеченных суставов [122–125]. Примечательно, что если пациент с недифференцированным артритом (НДА) или ранней стадией РА оказывается серонегативным, то повторное тестирование на АЦЦП будет малоинформативным, так как сероконверсия происходит редко (ранний РА – до 6,5%, НДА – до 8,9%) и не влияет на терапию [126–128].

#### Инструментальная диагностика АЦЦП-негативного варианта РА

В связи с отсутствием специфических серологических маркеров в диагностике АЦЦП-негативного РА особенно актуальным является инструментальное исследование. Рентгенография кистей и стоп – это стандартный метод, позволяющий выявить околосуставной остеопороз, сужение щелей суставов, эрозии костей, остеолитиз, подвывихи, контрактуры и определить рентгенологическую стадию, что дает возможность оценить характер течения и прогноз заболевания [1]. По данным рентгенографии у АЦЦП-позитивных пациентов с РА отмечается более выраженный эрозивный процесс [110–113, 117, 118, 122, 129–133] даже при сопоставимой активности заболевания [134]. Известно, что АЦЦП ассоциированы с активацией остеокластов в костном мозге больных РА и индукцией костной резорбции [135]. Для АЦЦП-негативных больных РА темп дальнейшего рентгенологического прогрессирования коррелировал с количеством эрозий и суммарным



счетом Шарпа в модификации ван дер Хейде на момент установления диагноза [136, 137]. Характер изменений на рентгенограммах различается в зависимости от уровня АЦЦП. Так, при высоком содержании АЦЦП выявлено большее количество эрозий и более выраженное сужение щелей плюснефаланговых (особенно 5-го), 2-го и 3-го пястнофаланговых и лучезапястных суставов, в то время как при отсутствии АЦЦП сопоставимые изменения обнаружены только в лучезапястных суставах [129, 130]. Финальные стадии изменений суставов кистей также различаются. У АЦЦП-положительных пациентов могут развиваться выраженный эрозивный процесс, подвывихи пястнофаланговых и межфаланговых суставов, анкилозы суставов запястий. При АЦЦП-негативном РА пястнофаланговые и межфаланговые суставы могут оставаться интактными, а в запястьях происходит лизис костей с их укорочением и уменьшением высоты запястий, отмечается образование околоуставных оссификатов. В результате формируется картина, напоминающая выгоревшую свечу и капли воска вокруг [129]. Однако при установлении диагноза и назначении терапии пациентам с ранней стадией РА следует учитывать, что данные рентгенографии у АЦЦП-положительных и АЦЦП-негативных больных могут быть сопоставимы до развернутой стадии заболевания [121–125, 138].

В настоящее время для обследования больных РА также широко используются ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). УЗИ и МРТ позволяют уже на ранней стадии заболевания выявлять как эрозии, так и субклинические признаки активного воспаления: синовиты, теносиновиты, тендиниты [139–144]. УЗИ является относительно доступным и распространенным методом диагностики, который за короткое время позволяет определить наличие и выраженность синовитов, степень пролиферации и васкуляризации синовиальной ткани [140, 141, 143]. Комбинация диагностических критериев ACR/EULAR 2010 г. и результатов УЗИ суставов кистей значительно улучшает диагностику АЦЦП-негативного РА на ранних стадиях [145, 146]. АЦЦП-негативный РА по данным УЗИ отличается от АЦЦП-положительного количеством и локализацией эрозий, синовитов, а также особенностями перфузии сосудов синовиальной оболочки, которые выявляются при доплеровском исследовании [130, 147]. С помощью МРТ может быть обнаружен отек костного мозга (остеит) и выявляется больше эрозий, чем при УЗИ и рентгенографии [145, 148]. У АЦЦП-негативных пациентов с артралгиями при МРТ выявляются признаки субклинического синовита [149]. Обнаружение при МРТ эрозий (ДЧ=68%; ДС=78%), синовитов (ДЧ=91%) и теносиновитов (ДЧ=82%) у пациентов с НДА помогает установить диагноз АЦЦП-негативного РА на ранней стадии [150, 151]. По данным МРТ, образование эрозий связано с персистирующим остеитом и не зависит от локального синовита [152]. У негативных и положительных по АЦЦП пациентов количество синовитов и теносиновитов сопоставимо, но остеиты при АЦЦП-негативном РА встречаются реже и после назначения терапии купируются быстрее, чем при серопозитивном, что подтверждает меньшая активность эрозивного процесса [153, 154].

P. Santos-Moreno и соавт. [155] с целью оптимизации диагностики серонегативного РА предложили поэтапный алгоритм проведения инструментальных обследований. При наличии клинических проявлений, но отсутствии

специфических серологических маркеров на первом этапе оценивалась длительность заболевания. Пациентам, болеющим более 2 лет, проводилась рентгенография кистей и стоп с целью обнаружения эрозий. При длительности заболевания менее 2 лет или при отсутствии эрозий по данным рентгенографии пациентам выполнялось УЗИ для выявления синовитов или эрозий. Обнаружение синовитов (минимум в 2 суставах) и эрозий предполагало установление диагноза РА; их отсутствие и наличие признаков остеоартрита (дегенеративные изменения) авторы считают показаниями для повторного УЗИ через 6 месяцев; сомнительные результаты (минимальные синовиты или наличие синовита только в 1 суставе) были поводом для направления на МРТ. Пациентам с эрозиями и/или остеитом по данным МРТ был установлен диагноз РА, остальным же рекомендовано наблюдение и пересмотр диагноза. По мнению авторов, такой процесс обследования является более дорогостоящим на этапе диагностики заболевания, однако позволяет избежать гипердиагностики серонегативного РА и излишних затрат на терапию.

### Особенности терапии АЦЦП-негативного РА

Важным вопросом является обсуждение стратегии терапии АЦЦП-негативного РА и возможности экстраполяции на него данных исследований АЦЦП-положительного варианта заболевания [156]. Одним из основных факторов благоприятного прогноза в отношении активности заболевания, как и при АЦЦП-положительном РА, является раннее начало лечения [138]. У АЦЦП-негативных пациентов с РА стандартная терапия, проводившаяся согласно рекомендациям EULAR [157] и ACR [111, 113, 122, 124, 158], позволяла более эффективно снижать активность заболевания (по DAS28). Кроме того, АЦЦП-негативные пациенты чаще достигают безлекарственной ремиссии на фоне терапии синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) [117, 159–161]. При этом пациенты с высокими показателями воспалительной активности (СРБ, сывороточного амилоида А, ММП-1, ММП-3) и быстрым их снижением чаще отвечают на терапию и достигают ремиссии [162]. Но при длительном наблюдении национальной когорты в Нидерландах было отмечено, что на протяжении 25 лет совершенствование стратегии терапии сопровождалось улучшением функционального статуса, снижением смертности и повышением частоты безлекарственной ремиссии только для АЦЦП-положительного контингента пациентов [163]. У пациентов с ранним АЦЦП-негативным РА монотерапия метотрексатом (25 мг в неделю) была сопоставима по эффективности с применением гидроксихлорохина (400 мг в сутки), но стоит отметить, что в исследовании участвовали небольшие группы пациентов [164]. В исследовании BeSt продемонстрировано, что при АЦЦП-негативном РА на ранней стадии комбинированная терапия метотрексатом, сульфасалазином, преднизолоном или метотрексатом и инфликсимабом была более эффективна, чем монотерапия метотрексатом или сульфасалазином [165]. Применение преднизолона менее эффективно при АЦЦП-негативном варианте РА [118, 164, 166].

Авторы современных клинических рекомендаций по терапии РА [1] при неэффективности БПВП и в отдельных клинических ситуациях предлагают назначать ГИБП. При изучении результатов терапии ГИБП было показано,

что среди пациентов с неэффективностью двух и более ГИБП больше серонегативных по РФ и АЦЦП [167]. По результатам систематического обзора [168] и метаанализа [169] не обнаружено существенных различий между иммунологическими подтипами по эффективности терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ). Однако отмечено, что «выживаемость» иФНО- $\alpha$  в течение 3 лет в реальной клинической практике выше при АЦЦП-негативном РА [170]. Как было упомянуто ранее, терапия АБЦ и РТМ у серонегативных пациентов значительно менее эффективна чем у серопозитивных [84–86, 171]. Ингибитор ИЛ-6 – тоцилизумаб (ТЦЗ) – также менее эффективен при серонегативном РА [171], но различия по эффективности невелики, и при проведении логистического регрессионного анализа АЦЦП не идентифицированы в качестве предикторов ответа на терапию ТЦЗ [172–174]. Более того, по данным метаанализа [175], эффективность ТЦЗ была ассоциирована с обнаружением РФ, а не АЦЦП. Серонегативность по АЦЦП коррелировала с повышением риска развития инфекций на фоне лечения ТЦЗ [176]. Клинически и экономически более оправданным вариантом коррекции терапии при неэффективности иФНО- $\alpha$  является переход к ГИБП с альтернативным механизмом действия [177–182]. При сравнении РТМ и ТЦЗ их эффективность после потери эффекта иФНО- $\alpha$  была сопоставима [183]. Однако в аналогичном исследовании [184] при проведении биопсии и дополнительном анализе количества В-клеток и паттернов экспрессии РНК в синовиальной ткани было обнаружено, что эти результаты подтверждаются только у пациентов с высоким содержанием В-клеток в синовии и лимфо-миелоидным патотипом. У больных с небольшим количеством В-клеток в синовиальной ткани ТЦЗ был значительно более эффективен, чем РТМ. При этом у АЦЦП-негативных пациентов инфильтрация В-клетками и экспрессия РНК, свойственная В-клеточному патотипу, обычно менее выражены [38–40].

Еще одним актуальным и перспективным классом препаратов для терапии РА являются ингибиторы Янускиназы (JAK, Janus kinase) [185]. По результатам проведенных исследований, они не уступают по эффективности ГИБП как при неудовлетворительных результатах применения БВПВ [186, 187], так и при отсутствии ответа на терапию иФНО- $\alpha$  [188, 189]. В настоящее время наиболее широко распространенным в клинической практике препаратом из группы JAK ингибиторов является тофациитиниб (ТОФА) [190, 191]. Он в большей степени воздействует на JAK-1 и JAK-3 [192]. Не выявлено различий по эффективности терапии ТОФА между АЦЦП-негативными и АЦЦП-позитивными больными РА [193]. При этом

у серонегативных пациентов «выживаемость» ТОФА в течение 3 лет выше, чем у серопозитивных [170].

Принимая во внимание иммунологические особенности АЦЦП-негативного субтипа РА, перспективным препаратом для его лечения представляется маврилимумаб. Это ГИБП, направленный на рецептор ГМ-КСФ, блокада которого вызывает уменьшение количества активированных нейтрофилов и макрофагов, что приводит к снижению воспалительной активности [194]. Продемонстрирована эффективность терапии РА маврилимумабом в I и II фазах клинических исследований [195]. На фоне терапии маврилимумабом у пациентов с РА снижается экспрессия рецептора ИЛ-2 $\alpha$  и ИЛ-22/ИЛ-17-сигнального пути, а также подавляется активность Т-клеток [196]. Высокая активность этих иммунологических факторов характерна для воспаления при АЦЦП-негативном варианте РА [29–32]. В настоящее время проходит III фаза клинических исследований, и пока нет данных об оценке эффективности маврилимумаба с учетом позитивности по АЦЦП. Однако отмечено, что у серонегативных по анти-ПАД4 пациентов ответ на терапию лучше, чем у серопозитивных [197].

Суммируя приведенную информацию, можно сделать заключение о значительных различиях иммунологических субтипов РА. АЦЦП-негативный вариант отличается от АЦЦП-позитивного по генетическим и средовым факторам предрасположенности. Специфические механизмы иммунологических нарушений обуславливают различия клинических проявлений и эффективности терапии. Ранняя диагностика и стратегия «лечения до достижения цели» не менее эффективны у АЦЦП-негативных пациентов, но их реализация в условиях реальной клинической практики затруднена из-за отсутствия общепринятого подхода к курации данного контингента больных с учетом особенностей субтипа. Перспективными направлениями являются дальнейшее изучение экспрессии генов, связанных с регуляцией иммунного ответа, и оценка отдельных иммунологических субтипов РА, что даст возможность оптимизировать терапию.

#### *Прозрачность исследования*

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

#### *Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.*

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ (ред.). Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.:ГЭОТАР-Медиа;2020. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow: GEOTAR-Media;2020 (In Russ.)].
2. van der Woude D, Houwing-Duistermaat JJ, Toes RE, Huizinga TW, Thomson W, Worthington J, et al. Quantitative heritability of anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(4):916–923. doi: 10.1002/art.24385
3. Frisell T, Holmqvist M, Källberg H, Klareskog L, Alfredsson L, Askling J. Familial risks and heritability of rheumatoid arthritis: Role of rheumatoid factor/anti-citrullinated protein antibody status, number and type of affected relatives, sex, and age. *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2773–2782. doi: 10.1002/art.38097
4. Frisell T, Hellgren K, Alfredsson L, Raychaudhuri S, Klareskog L, Askling J. Familial aggregation of arthritis-related diseases in seropositive and seronegative rheumatoid arthritis: A register-based case-control study in Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):183–189. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206133
5. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, Huizinga TW, Toes RE, de Vries RR. The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor

- for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(4):1117-1121. doi: 10.1002/art.21739
6. Verpoort KN, van Gaalen FA, van der Helm-van Mil AH, Schreuder GM, Breedveld FC, Huizinga TW, et al. Association of HLA-DR3 with anti-cyclic citrullinated peptide antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(10):3058-3062. doi: 10.1002/art.21302
  7. De Stefano L, D'Onofrio B, Manzo A, Montecucco C, Bugatti S. The genetic, environmental, and immunopathological complexity of autoantibody-negative rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(22):12386. doi: 10.3390/ijms22212386
  8. Eyre S, Bowes J, Diogo D, Lee A, Barton A, Martin P, et al. High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2012;44(12):1336-1340. doi: 10.1038/ng.2462
  9. Terao C, Ohmura K, Kochi Y, Ikari K, Okada Y, Shimizu M, et al. Anti-citrullinated peptide/protein antibody (ACPA)-negative RA shares a large proportion of susceptibility loci with ACPA-positive RA: A meta-analysis of genome-wide association study in a Japanese population. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):104. doi: 10.1186/s13075-015-0623-4
  10. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, Kochi Y, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature.* 2014;506(7488):376-381. doi: 10.1038/nature12873
  11. Viatte S, Plant D, Bowes J, Lunt M, Eyre S, Barton A, et al. Genetic markers of rheumatoid arthritis susceptibility in anti-citrullinated peptide antibody negative patients. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(12):1984-1990. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201225
  12. Viatte S, Massey J, Bowes J, Duffus K; arcOGEN Consortium, Eyre S, Barton A, et al. Replication of associations of genetic loci outside the HLA region with susceptibility to anti-cyclic citrullinated peptide-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(7):1603-1613. doi: 10.1002/art.39619
  13. Ugidos N, Mena J, Baquero S, Alloza I, Azkargorta M, Elortza F, et al. Interactome of the autoimmune risk protein ANKRD55. *Front Immunol.* 2019;10:2067. doi: 10.3389/fimmu.2019.02067
  14. Li L, Chen J, Jiang Y. Diagnostic accuracy of 14-3-3 $\eta$  protein in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2020;23(11):1602-1604. doi: 10.1111/1756-185X.14007
  15. Wu Y, Dai Z, Wang H, Wang H, Wu L, Ling H, et al. Serum 14-3-3 $\eta$  is a marker that complements current biomarkers for the diagnosis of RA: Evidence from a meta-analysis. *Immunol Invest.* 2022;51(1):182-198. doi: 10.1080/08820139.2020.1817069
  16. Sigurdsson S, Padyukov L, Kurreeman FA, Liljedahl U, Wiman AC, Alfredsson L, et al. Association of a haplotype in the promoter region of the interferon regulatory factor 5 gene with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(7):2202-2210. doi: 10.1002/art.22704
  17. Wei WH, Viatte S, Merriman TR, Barton A, Worthington J. Genotypic variability based association identifies novel non-additive loci DHCR7 and IRF4 in sero-negative rheumatoid arthritis. *Sci Rep.* 2017;7(1):5261. doi: 10.1038/s41598-017-05447-1
  18. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Pedersen BV, Wiik A, Wohlfahrt J, et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(4):R133. doi: 10.1186/ar2022
  19. Kronzer VL, Westerlind H, Alfredsson L, Crowson CS, Nyberg F, Tornling G, et al. Respiratory diseases as risk factors for seropositive and seronegative rheumatoid arthritis and in relation to smoking. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(1):61-68. doi: 10.1002/art.41491
  20. Lahiri M, Luben RN, Morgan C, Bunn DK, Marshall T, Lunt M, et al. Using lifestyle factors to identify individuals at higher risk of inflammatory polyarthritis (results from the European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk and the Norfolk Arthritis Register – the EPIC-2-NOAR Study). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):219-226. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202481
  21. Wesley A, Bengtsson C, Elkan AC, Klareskog L, Alfredsson L, Wedrén S; Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis Study Group. Association between body mass index and anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis: Results from a population-based case-control study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(1):107-112. doi: 10.1002/acr.21749
  22. Feng J, Chen Q, Yu F, Wang Z, Chen S, Jin Z, et al. Body mass index and risk of rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(8):e2859. doi: 10.1097/MD.0000000000002859
  23. Lu B, Hiraki LT, Sparks JA, Malspeis S, Chen CY, Awosogba JA, et al. Being overweight or obese and risk of developing rheumatoid arthritis among women: A prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(11):1914-1922. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205459
  24. Насонов Е.Л. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(3):277-294. [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: Evolution of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(3):277-294 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-277-294
  25. Pratt AG, Swan DC, Richardson S, Wilson G, Hilkens CM, Young DA, et al. A CD4 T cell gene signature for early rheumatoid arthritis implicates interleukin 6-mediated STAT3 signalling, particularly in anti-citrullinated peptide antibody-negative disease. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(8):1374-1381. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200968
  26. Anderson AE, Maney NJ, Nair N, Lendrem DW, Skelton AJ, Diboll J, et al. Expression of STAT3-regulated genes in circulating CD4+ T cells discriminates rheumatoid arthritis independently of clinical parameters in early arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(7):1250-1258. doi: 10.1093/rheumatology/kez003
  27. Seddighzadeh M, Gonzalez A, Ding B, Ferreiro-Iglesias A, Gomez-Reino JJ; Rheumatoid Arthritis Network and Coordinated Project, et al. Variants within STAT genes reveal association with anticitrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis in 2 European populations. *J Rheumatol.* 2012;39(8):1509-1516. doi: 10.3899/jrheum.111284
  28. Ridgley LA, Anderson AE, Maney NJ, Naamane N, Skelton AJ, Lawson CA, et al. IL-6 mediated transcriptional programming of naïve CD4+ T cells in early rheumatoid arthritis drives dysregulated effector function. *Front Immunol.* 2019;10:1535. doi: 10.3389/fimmu.2019.01535
  29. Basdeo SA, Moran B, Cluxton D, Canavan M, McCormick J, Connolly M, et al. Polyfunctional, pathogenic CD161+ Th17 lineage cells are resistant to regulatory T cell-mediated suppression in the context of autoimmunity. *J Immunol.* 2015;195(2):528-540. doi: 10.4049/jimmunol.1402990
  30. Miao J, Zhang K, Lv M, Li Q, Zheng Z, Han Q, et al. Circulating Th17 and Th1 cells expressing CD161 are associated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2014;43(3):194-201. doi: 10.3109/03009742.2013.846407
  31. Kotake S, Nanke Y, Yago T, Kawamoto M, Kobashigawa T, Yamanaka H. Elevated ratio of Th17 cell-derived Th1 cells (CD161(+)Th1 cells) to CD161(+)Th17 cells in peripheral blood of early-onset rheumatoid arthritis patients. *Biomed Res Int.* 2016;2016:4186027. doi: 10.1155/2016/4186027
  32. Kotake S, Yago T, Kobashigawa T, Nanke Y. The plasticity of Th17 cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Clin Med.* 2017;6(7):67. doi: 10.3390/jcm6070067
  33. Gómez-Puerta JA, Celis R, Hernández MV, Ruiz-Esqueda V, Ramírez J, Haro I, et al. Differences in synovial fluid cytokine levels but not in synovial tissue cell infiltrate between anti-citrullinated peptide/protein antibody-positive and -negative rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(6):R182. doi: 10.1186/ar4372
  34. Cantaert T, Brouard S, Thurlings RM, Pallier A, Salinas GF, Braud C, et al. Alterations of the synovial T cell repertoire

- in anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(7):1944-1956. doi: 10.1002/art.24635
35. van Oosterhout M, Bajema I, Levarht EW, Toes RE, Huizinga TW, van Laar JM. Differences in synovial tissue infiltrates between anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis and anti-cyclic citrullinated peptide-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):53-60. doi: 10.1002/art.23148
  36. Orr C, Najm A, Biniecka M, McGarry T, Ng CT, Young F, et al. Synovial immunophenotype and anti-citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis patients: Relationship to treatment response and radiologic prognosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(11):2114-2123. doi: 10.1002/art.40218
  37. Lewis MJ, Barnes MR, Blighe K, Goldmann K, Rana S, Hackney JA, et al. Molecular portraits of early rheumatoid arthritis identify clinical and treatment response phenotypes. *Cell Rep.* 2019;28(9):2455-2470.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2019.07.091
  38. Humby F, Lewis M, Ramamoorthi N, Hackney JA, Barnes MR, Bombardieri M, et al. Synovial cellular and molecular signatures stratify clinical response to csDMARD therapy and predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):761-772. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214539
  39. Floudas A, Canavan M, McGarry T, Mullan R, Nagpal S, Veale DJ, et al. ACPA status correlates with differential immune profile in patients with rheumatoid arthritis. *Cells.* 2021;10(3):647. doi: 10.3390/cells10030647
  40. Wu X, Liu Y, Jin S, Wang M, Jiao Y, Yang B, et al. Single-cell sequencing of immune cells from anticitrullinated peptide antibody positive and negative rheumatoid arthritis. *Nat Commun.* 2021;12(1):4977. doi: 10.1038/s41467-021-25246-7
  41. Yamaguchi A, Nozawa K, Fujishiro M, Kawasaki M, Suzuki F, Takamori K, et al. CC motif chemokine ligand 13 is associated with rheumatoid arthritis pathogenesis. *Mod Rheumatol.* 2013;23(5):856-863. doi: 10.1007/s10165-012-0752-4
  42. Chenivresse C, Tsiopoulos A. CCL18 – Beyond chemotaxis. *Cytokine.* 2018;109:52-56. doi: 10.1016/j.cyto.2018.01.023
  43. Li WC, Bai L, Xu Y, Chen H, Ma R, Hou WB, et al. Identification of differentially expressed genes in synovial tissue of rheumatoid arthritis and osteoarthritis in patients. *J Cell Biochem.* 2019;120(3):4533-4544. doi: 10.1002/jcb.27741
  44. Schraufstatter IU, Zhao M, Khaldoyanidi SK, Discipio RG. The chemokine CCL18 causes maturation of cultured monocytes to macrophages in the M2 spectrum. *Immunology.* 2012;135(4):287-298. doi: 10.1111/j.1365-2567.2011.03541.x
  45. Takayasu A, Miyabe Y, Yokoyama W, Kaneko K, Fukuda S, Miyasaka N, et al. CCL18 activates fibroblast-like synoviocytes in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2013;40(6):1026-1028. doi: 10.3899/jrheum.121412
  46. Krohn SC, Bonvin P, Proudfoot AE. CCL18 exhibits a regulatory role through inhibition of receptor and glycosaminoglycan binding. *PLoS One.* 2013;8(8):e72321. doi: 10.1371/journal.pone.0072321
  47. Mathes AL, Christmann RB, Stifano G, Affandi AJ, Radstake TR, Farina GA, et al. Global chemokine expression in systemic sclerosis (SSc): CCL19 expression correlates with vascular inflammation in SSc skin. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(10):1864-1872. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202814
  48. Prasse A, Pechkovsky DV, Toews GB, Schäfer M, Eggeling S, Ludwig C, et al. CCL18 as an indicator of pulmonary fibrotic activity in idiopathic interstitial pneumonias and systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(5):1685-1693. doi: 10.1002/art.22559
  49. Schupp JC, Binder H, Jäger B, Cillis G, Zissel G, Müller-Quernheim J, et al. Macrophage activation in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One.* 2015;10(1):e0116775. doi: 10.1371/journal.pone.0116775
  50. Cai M, Bonella F, He X, Sixt SU, Sarria R, Guzman J, et al. CCL18 in serum, BAL fluid and alveolar macrophage culture supernatant in interstitial lung diseases. *Respir Med.* 2013;107(9):1444-1452. doi: 10.1016/j.rmed.2013.06.004
  51. Tetlow LC, Lees M, Ogata Y, Nagase H, Woolley DE. Differential expression of gelatinase B (MMP-9) and stromelysin-1 (MMP-3) by rheumatoid synovial cells *in vitro* and *in vivo*. *Rheumatol Int.* 1993;13(2):53-59. doi: 10.1007/BF00307734
  52. Lerner A, Neidhöfer S, Reuter S, Matthias T. MMP3 is a reliable marker for disease activity, radiological monitoring, disease outcome predictability, and therapeutic response in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(4):550-562. doi: 10.1016/j.berh.2019.01.006
  53. Ainola MM, Mandelin JA, Liljeström MP, Li TF, Hukkanen MV, Konttinen YT. Pannus invasion and cartilage degradation in rheumatoid arthritis: Involvement of MMP-3 and interleukin-1beta. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5):644-650.
  54. Skacelova M, Hermanova Z, Horak P, Ahmed K, Langova K. Higher levels of matrix metalloproteinase-3 in patients with RA reflect disease activity and structural damage. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2017;161(3):296-302. doi: 10.5507/bp.2017.015
  55. Krabben A, Huizinga TW, Mil AH. Biomarkers for radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Des.* 2015;21(2):147-169. doi: 10.2174/1381612820666140825122525
  56. Hiura K, Iwaki-Egawa S, Kawashima T, Fujisawa S, Takeda T, Komori H, et al. The diagnostic utility of matrix metalloproteinase-3 and high-sensitivity C-reactive protein for predicting rheumatoid arthritis in anti-cyclic citrullinated peptide antibody-negative patients with recent-onset undifferentiated arthritis. *Rheumatol Int.* 2013;33(9):2309-2314. doi: 10.1007/s00296-013-2716-1
  57. Ponikowska M, Świerkot J, Nowak B, Korman L, Wiland P. Autoantibody and metalloproteinase activity in early arthritis. *Clin Rheumatol.* 2019;38(3):827-834. doi: 10.1007/s10067-018-4326-5
  58. Новиков АА, Александрова ЕН, Лукина ГВ. Особенности цитокинового профиля при ревматоидном артрите. *Альманах клинической медицины.* 2019;47(5):393-399. [Novikov AA, Aleksandrova EN, Lukina GV. Serum cytokine profile in early and established rheumatoid arthritis. *Almanac of Clinical Medicine.* 2019;47(5):393-399 (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-058
  59. Mitra S, Leonard WJ. Biology of IL-2 and its therapeutic modulation: Mechanisms and strategies. *J Leukoc Biol.* 2018;103(4):643-655. doi: 10.1002/JLB.2R10717-278R
  60. Ikeuchi H, Kuroiwa T, Hiramatsu N, Kaneko Y, Hiromura K, Ueki K, et al. Expression of interleukin-22 in rheumatoid arthritis: Potential role as a proinflammatory cytokine. *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1037-1046. doi: 10.1002/art.20965
  61. Kim KW, Kim HR, Park JY, Park JS, Oh HJ, Woo YJ, et al. Interleukin-22 promotes osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis through induction of RANKL in human synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum.* 2012;64(4):1015-1023. doi: 10.1002/art.33446
  62. Dudakov JA, Hanash AM, van den Brink MR. Interleukin-22: Immunobiology and pathology. *Annu Rev Immunol.* 2015;33:747-785. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112123
  63. Lee AYS, Körner H. The CCR6-CCL20 axis in humoral immunity and T-B cell immunobiology. *Immunobiology.* 2019;224(3):449-454. doi: 10.1016/j.imbio.2019.01.005
  64. Tamaki Y, Takakubo Y, Hirayama T, Konttinen YT, Goodman SB, Yamakawa M, et al. Expression of Toll-like receptors and their signaling pathways in rheumatoid synovitis. *J Rheumatol.* 2011;38(5):810-820. doi: 10.3899/jrheum.100732
  65. Roelofs MF, Joosten LA, Abdollahi-Roodsaz S, van Lieshout AW, Sprong T, van den Hoogen FH, et al. The expression of toll-like receptors 3 and 7 in rheumatoid arthritis synovium is increased and costimulation of toll-like receptors 3, 4, and 7/8 results in synergistic cytokine production by dendritic cells. *Arthritis Rheum.* 2005;52(8):2313-2322. doi: 10.1002/art.21278
  66. Ospelt C, Brentano F, Rengel Y, Stanczyk J, Kolling C, Tak PP, et al. Overexpression of toll-like receptors 3 and 4 in synovial tissue from patients with early rheumatoid arthritis: Toll-like receptor expression in early and longstanding arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(12):3684-3692. doi: 10.1002/art.24140
  67. Abdelwahab A, Palosaari S, Abdelwahab SA, Rifaai RA, El-Tahawy NF, Saber EA, et al. Differential synovial tissue expression of TLRs in seropositive and seronegative rheumatoid arthritis:

- A preliminary report. *Autoimmunity*. 2021;54(1):23-34. doi: 10.1080/08916934.2020.1864729
68. McGarry T, Biniecka M, Gao W, Cluxton D, Canavan M, Wade S, et al. Resolution of TLR2-induced inflammation through manipulation of metabolic pathways in rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2017;7:43165. doi: 10.1038/srep43165
  69. Sokolove J, Zhao X, Chandra PE, Robinson WH. Immune complexes containing citrullinated fibrinogen costimulate macrophages via Toll-like receptor 4 and Fcγ receptor. *Arthritis Rheum*. 2011;63(1):53-62. doi: 10.1002/art.30081
  70. Santos-Sierra S. Targeting toll-like receptor (TLR) pathways in inflammatory arthritis: Two better than one? *Biomolecules*. 2021;11(9):1291. doi: 10.3390/biom11091291
  71. Agarwal S, Loder SJ, Cholok D, Li J, Bian G, Yalavarthi S, et al. Disruption of neutrophil extracellular traps (NETs) links mechanical strain to post-traumatic inflammation. *Front Immunol*. 2019;10:2148. doi: 10.3389/fimmu.2019.02148
  72. Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, Gizinski A, Yalavarthi S, Knight JS, et al. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med*. 2013;5(178):178ra40. doi: 10.1126/scitranslmed.3005580
  73. Pratt AG, Isaacs JD. Seronegative rheumatoid arthritis: pathogenetic and therapeutic aspects. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28(4):651-659. doi: 10.1016/j.berh.2014.10.016
  74. Sokolova MV, Schett G, Steffen U. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: Historical background and novel findings. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021 Sep 8. doi: 10.1007/s12016-021-08890-1
  75. Reed E, Hedström AK, Hansson M, Mathsson-Alm L, Brynedal B, Saevarsdottir S, et al. Presence of autoantibodies in “seronegative” rheumatoid arthritis associates with classical risk factors and high disease activity. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):170. doi: 10.1186/s13075-020-02191-2
  76. Curran AM, Naik P, Giles JT, Darrah E. PAD enzymes in rheumatoid arthritis: Pathogenic effectors and autoimmune targets. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(6):301-315. doi: 10.1038/s41584-020-0409-1
  77. Дибров ДА. Новые лабораторные биомаркеры ревматоидного артрита *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):201-207. [Dibrov DA. New laboratory biomarkers of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):201-207 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-201-207
  78. Chang MH, Nigrovic PA. Antibody-dependent and -independent mechanisms of inflammatory arthritis. *JCI Insight*. 2019;4(5):e125278. doi: 10.1172/jci.insight.125278
  79. Zhu H, Zhao LJ, Zhou Y, Chen Y. Significance of anti-carbamylated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2019;51(6):1003-1007 (In Chinese). doi: 10.19723/j.issn.1671-167X.2019.06.004
  80. Castellanos-Moreira R, Rodríguez-García SC, Gomara MJ, Ruiz-Esquide V, Cuervo A, Casafont-Solé I, et al. Anti-carbamylated proteins antibody repertoire in rheumatoid arthritis: Evidence of a new autoantibody linked to interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(5):587-594. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216709
  81. Giles JT, Darrah E, Danoff S, Johnson C, Andrade F, Rosen A, et al. Association of cross-reactive antibodies targeting peptidyl-arginine deiminase 3 and 4 with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *PLoS One*. 2014;9(6):e98794. doi: 10.1371/journal.pone.0098794
  82. Turesson C, Mathsson L, Jacobsson LT, Sturfelt G, Rönnelid J. Antibodies to modified citrullinated vimentin are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):2047-2048. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203510
  83. Darrah E, Giles JT, Davis RL, Naik P, Wang H, König MF, et al. Autoantibodies to peptidylarginine deiminase 2 are associated with less severe disease in rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2018;9:2696. doi: 10.3389/fimmu.2018.02696
  84. Harrold LR, Litman HJ, Connolly SE, Kelly S, Hua W, Alemao E, et al. Effect of anticitrullinated protein antibody status on response to abatacept or antitumor necrosis factor-α therapy in patients with rheumatoid arthritis: A US national observational study. *J Rheumatol*. 2018;45(1):32-39. doi: 10.3899/jrheum.170007
  85. Tavakolpour S, Alesaeidi S, Darvishi M, GhasemiAdl M, Darabi-Monadi S, Akhlaghdoust M, et al. A comprehensive review of rituximab therapy in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2019;38(11):2977-2994. doi: 10.1007/s10067-019-04699-8
  86. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Hetland ML, Tarp U, et al. Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(9):1575-1580. doi: 10.1136/ard.2010.148759
  87. Fabris M, De Vita S, Blasone N, Visentini D, Pezzarini E, Pontarini E, et al. Serum levels of anti-CCP antibodies, anti-MCV antibodies and RF IgA in the follow-up of patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Auto Immun Highlights*. 2010;1(2):87-94. doi: 10.1007/s13317-010-0013-5
  88. Lindenberg L, Spengler L, Bang H, Dörner T, Maslyanskiy AL, Lapin SV, et al. Restrictive IgG antibody response against mutated citrullinated vimentin predicts response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):206. doi: 10.1186/s13075-015-0717-z
  89. Kumar R, Piantoni S, Boldini M, Garrafa E, Bazzani C, Fredi M, et al. Anti-carbamylated protein antibodies as a clinical response predictor in rheumatoid arthritis patients treated with abatacept. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(1):91-97.
  90. Kelkka T, Savola P, Bhattacharya D, Huuhtanen J, Lönnberg T, Kankainen M, et al. Adult-onset anti-citrullinated peptide antibody-negative destructive rheumatoid arthritis is characterized by a disease-specific CD8+ T lymphocyte signature. *Front Immunol*. 2020;11:578848. doi: 10.3389/fimmu.2020.578848
  91. Yang J, Xu H, Shao F. Immunological function of familial Mediterranean fever disease protein Pylrin. *Sci China Life Sci*. 2014;57(12):1156-1161. doi: 10.1007/s11427-014-4758-3
  92. Steinberg MW, Cheung TC, Ware CF. The signaling networks of the herpesvirus entry mediator (TNFRSF14) in immune regulation. *Immunol Rev*. 2011;244(1):169-187. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01064.x
  93. Giles DA, Zahner S, Krause P, Van Der Gracht E, Riffelmacher T, Morris V, et al. The tumor necrosis factor superfamily members TNFSF14 (LIGHT), lymphotoxin β and lymphotoxin β receptor interact to regulate intestinal inflammation. *Front Immunol*. 2018;9:2585. doi: 10.3389/fimmu.2018.02585
  94. Lu TT, Browning JL. Role of the lymphotoxin/LIGHT system in the development and maintenance of reticular networks and vasculature in lymphoid tissues. *Front Immunol*. 2014;5:47. doi: 10.3389/fimmu.2014.00047
  95. Brunetti G, Faienza MF, Colaianni G, Gigante I, Oranger A, Pignataro P, et al. Impairment of bone remodeling in LIGHT/TNFSF14-deficient mice. *J Bone Miner Res*. 2018;33(4):704-719. doi: 10.1002/jbmr.3345
  96. Brunetti G, Storlino G, Oranger A, Colaianni G, Faienza MF, Ingravallo G, Di Comite M, et al. LIGHT/TNFSF14 regulates estrogen deficiency-induced bone loss. *J Pathol*. 2020;250(4):440-451. doi: 10.1002/path.5385
  97. Edwards JR, Sun SG, Locklin R, Shipman CM, Adamopoulos IE, Athanasou NA, et al. LIGHT (TNFSF14), a novel mediator of bone resorption, is elevated in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(5):1451-1462. doi: 10.1002/art.21821
  98. Rabinovich E, Livneh A, Langevitz P, Brezniak N, Shinar E, Pras M, et al. Severe disease in patients with rheumatoid arthritis carrying a mutation in the Mediterranean fever gene. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(7):1009-1014. doi: 10.1136/ard.2004.029447
  99. Koca SS, Etem EO, Isik B, Yuce H, Ozgen M, Dag MS, et al. Prevalence and significance of MEFV gene mutations in a cohort

- of patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2010;77(1):32-35. doi: 10.1016/j.jbspin.2009.08.006
100. Inanir A, Yigit S, Karakus N, Tekin S, Rustemoglu A. Association of MEFV gene mutations with rheumatoid factor levels in patients with rheumatoid arthritis. *J Investig Med*. 2013;61(3):593-596. doi: 10.2310/JIM.0b013e318280a96e
  101. Pertsinidou E, Manivel VA, Westerlind H, Klareskog L, Alfredsson L, Mathsson-Alm L, et al. Rheumatoid arthritis autoantibodies and their association with age and sex. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(4):879-882.
  102. Boeters DM, Mangnus L, Ajeganova S, Lindqvist E, Svensson B, Toes REM, et al. The prevalence of ACPA is lower in rheumatoid arthritis patients with an older age of onset but the composition of the ACPA response appears identical. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):115. doi: 10.1186/s13075-017-1324-y
  103. Arnold MB, Bykerk VP, Boire G, Haraoui BP, Hitchon C, Thorne C, et al.; CATCH Investigators. Are there differences between young- and older-onset early inflammatory arthritis and do these impact outcomes? An analysis from the CATCH cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(6):1075-1086. doi: 10.1093/rheumatology/ket449
  104. Nilsson J, Andersson MLE, Hafström I, Svensson B, Forslund K, Ajeganova S, et al. Influence of age and sex on disease course and treatment in rheumatoid arthritis. *Open Access Rheumatol*. 2021;13:123-138. doi: 10.2147/OARRR.S306378
  105. Serhal L, Lwin MN, Holroyd C, Edwards CJ. Rheumatoid arthritis in the elderly: Characteristics and treatment considerations. *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102528. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102528
  106. Chen DY, Hsieh TY, Chen YM, Hsieh CW, Lan JL, Lin FJ. Proinflammatory cytokine profiles of patients with elderly-onset rheumatoid arthritis: A comparison with younger-onset disease. *Gerontology*. 2009;55(3):250-258. doi: 10.1159/000164393
  107. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-2581. doi: 10.1002/art.27584
  108. Boeters DM, Gaujoux-Viala C, Constantin A, van der Helm-van Mil AHM. The 2010 ACR/EULAR criteria are not sufficiently accurate in the early identification of autoantibody-negative rheumatoid arthritis: Results from the Leiden-EAC and ESPOIR cohorts. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(2):170-174. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.04.009
  109. Burgers LE, van Steenberg HW, Ten Brinck RM, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Differences in the symptomatic phase preceding ACPA-positive and ACPA-negative RA: A longitudinal study in arthralgia during progression to clinical arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(10):1751-1754. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211325
  110. Farragher TM, Lunt M, Plant D, Bunn DK, Barton A, Symmons DP. Benefit of early treatment in inflammatory polyarthritis patients with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies versus those without antibodies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(5):664-675. doi: 10.1002/acr.20207
  111. Mouterde G, Rincheval N, Lukas C, Daïen C, Saraux A, Dieudé P, et al. Outcome of patients with early arthritis without rheumatoid factor and ACPA and predictors of rheumatoid arthritis in the ESPOIR cohort. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):140. doi: 10.1186/s13075-019-1909-8
  112. Katchamart W, Koolvisoot A, Aromdee E, Chiowchanwesawakit P, Muengchan C. Associations of rheumatoid factor and anti-citrullinated peptide antibody with disease progression and treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2015;35(10):1693-1699. doi: 10.1007/s00296-015-3271-8
  113. del Val del Amo N, Ibanez Bosch R, Fito Manteca C, Gutierrez Polo R, Loza Cortina E. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis: relation with disease aggressiveness. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(3):281-286.
  114. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(5):R949-R958. doi: 10.1186/ar1767
  115. Ursum J, Bos WH, van Dillen N, Dijkman BA, van Schaardenburg D. Levels of anti-citrullinated protein antibodies and IgM rheumatoid factor are not associated with outcome in early arthritis patients: A cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(1):R8. doi: 10.1186/ar2907
  116. Bergstra SA, Couto MC, Govind N, Chopra A, Salomon Escoto K, Murphy E, et al. Impact of the combined presence of erosions and ACPA on rheumatoid arthritis disease activity over time: Results from the METEOR registry. *RMD Open*. 2019;5(2):e000969. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000969
  117. van den Broek M, Dirven L, Klarenbeek NB, Molenaar TH, Han KH, Kerstens PJ, et al. The association of treatment response and joint damage with ACPA-status in recent-onset RA: A subanalysis of the 8-year follow-up of the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(2):245-248. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200379
  118. Seegobin SD, Ma MH, Dahanayake C, Cope AP, Scott DL, Lewis CM, et al. ACPA-positive and ACPA-negative rheumatoid arthritis differ in their requirements for combination DMARDs and corticosteroids: Secondary analysis of a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):R13. doi: 10.1186/ar4439
  119. Shpatz R, Braun-Moscovici Y, Balbir-Gurman A. ACPA antibodies titer at the time of rheumatoid arthritis diagnosis is not associated with disease severity. *Isr Med Assoc J*. 2021;23(10):646-650.
  120. Boer AC, Boonen A, van der Helm-van Mil AHM. Is anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis still a more severe disease than anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis? A longitudinal cohort study in rheumatoid arthritis patients diagnosed from 2000 onward. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(7):987-996. doi: 10.1002/acr.23497
  121. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rheumatoid factor, not antibodies against citrullinated proteins, is associated with baseline disease activity in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):229. doi: 10.1186/s13075-015-0736-9
  122. Barra L, Pope JE, Orav JE, Boire G, Haraoui B, Hitchon C, et al.; CATCH Investigators. Prognosis of seronegative patients in a large prospective cohort of patients with early inflammatory arthritis. *J Rheumatol*. 2014;41(12):2361-2369. doi: 10.3899/jrheum.140082
  123. Nordberg LB, Lillegraven S, Lie E, Aga AB, Olsen IC, Hammer HB, et al.; ARCTIC working group. Patients with seronegative RA have more inflammatory activity compared with patients with seropositive RA in an inception cohort of DMARD-naïve patients classified according to the 2010 ACR/EULAR criteria. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):341-345. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208873
  124. Choi S, Lee KH. Clinical management of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis: A comparative study. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195550. doi: 10.1371/journal.pone.0195550
  125. Jonsson MK, Hensvold AH, Hansson M, Aga AB, Sexton J, Mathsson-Alm L, et al. The role of anti-citrullinated protein antibody reactivities in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis receiving treat-to-target therapy. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):146. doi: 10.1186/s13075-018-1635-7
  126. Reid AB, Wiese M, McWilliams L, Metcalf R, Hall C, Lee A, et al. Repeat serological testing for anti-citrullinated peptide antibody after commencement of therapy is not helpful in patients with seronegative rheumatoid arthritis. *Intern Med J*. 2020;50(7):818-822. doi: 10.1111/imj.14463
  127. Barra L, Pope J, Bessette L, Haraoui B, Bykerk V. Lack of seroconversion of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide in patients with early inflammatory arthritis: A systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(2):311-316. doi: 10.1093/rheumatology/keq190
  128. Shu J, Bykerk VP, Boire G, Haraoui B, Hitchon C, Thorne JC, et al.; CATCH Investigators. Missing anticitrullinated protein antibody does not affect short-term outcomes in early inflammatory arthritis: From the Canadian early arthritis cohort. *J Rheumatol*. 2015;42(11):2023-2028. doi: 10.3899/jrheum.150260

129. Gadeholt O, Hausotter K, Eberle H, Klink T, Pfeil A. Differing X-ray patterns in seronegative and seropositive rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(9):2403-2410. doi: 10.1007/s10067-019-04602-5
130. Grosse J, Allado E, Roux C, Pierreisnard A, Couderc M, Clerc-Urmes I, et al. ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis: Two distinct erosive disease entities on radiography and ultrasonography. *Rheumatol Int*. 2020;40(4):615-624. doi: 10.1007/s00296-019-04492-5
131. Joo YB, Park YJ, Park KS, Kim KJ. Association of cumulative anti-cyclic citrullinated protein antibodies with radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(9):2423-2432. doi: 10.1007/s10067-019-04554-w
132. Forslind K, Ahlmén M, Eberhardt K, Hafström I, Svensson B; BARFOT Study Group. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: Role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9):1090-1095. doi: 10.1136/ard.2003.014233
133. Mustila A, Korpela M, Haapala AM, Kautiainen H, Laasonen L, Möttönen T, et al. Anti-citrullinated peptide antibodies and the progression of radiographic joint erosions in patients with early rheumatoid arthritis treated with FIN-RACo combination and single disease-modifying antirheumatic drug strategies. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(3):500-505.
134. de Punder YM, Hendriks J, den Broeder AA, Valls Pascual E, van Riel PL, Fransen J. Should we redefine treatment targets in rheumatoid arthritis? Low disease activity is sufficiently strict for patients who are anticitrullinated protein antibody-negative. *J Rheumatol*. 2013;40(8):1268-1274. doi: 10.3899/jrheum.121438
135. Kurowska W, Slowinska I, Krogulec Z, Syrowka P, Maslinski W. Antibodies to citrullinated proteins (ACPA) associate with markers of osteoclast activation and bone destruction in the bone marrow of patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Med*. 2021;10(8):1778. doi: 10.3390/jcm10081778
136. Park EJ, Jeong W, Kim J. Prognostic factors for radiographic progression in patients with seronegative rheumatoid arthritis. *J Pers Med*. 2021;11(3):184. doi: 10.3390/jpm11030184
137. Lukas C, Mary J, Debandt M, Daïen C, Morel J, Cantagrel A, et al. Predictors of good response to conventional synthetic DMARDs in early seronegative rheumatoid arthritis: Data from the ESPOIR cohort. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):243. doi: 10.1186/s13075-019-2020-x
138. Nordberg LB, Lillegraven S, Aga AB, Sexton J, Olsen IC, Lie E, et al. Comparing the disease course of patients with seronegative and seropositive rheumatoid arthritis fulfilling the 2010 ACR/EULAR classification criteria in a treat-to-target setting: 2-year data from the ARCTIC trial. *RMD Open*. 2018;4(2):e000752. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000752
139. Joshua F, Lassere M, Bruyn GA, Szkudlarek M, Naredo E, Schmidt WA, et al. Summary findings of a systematic review of the ultrasound assessment of synovitis. *J Rheumatol*. 2007;34(4):839-847.
140. Szkudlarek M, Terslev L, Wakefield RJ, Backhaus M, Balint PV, Bruyn GA, et al. Summary findings of a systematic literature review of the ultrasound assessment of bone erosions in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2016;43(1):12-21. doi: 10.3899/jrheum.141416
141. Filippucci E, Cipolletta E, Mashadi Mirza R, Carotti M, Giovagnoni A, Salaffi F, et al. Ultrasound imaging in rheumatoid arthritis. *Radiol Med*. 2019;124(11):1087-1100. doi: 10.1007/s11547-019-01002-2
142. Woodworth TG, Morgacheva O, Pimienta OL, Troum OM, Ranganath VK, Furst DE. Examining the validity of the rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging score according to the OMERACT filter – A systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(7):1177-1188. doi: 10.1093/rheumatology/kew445
143. Sudoł-Szopińska I, Jans L, Teh J. Rheumatoid arthritis: What do MRI and ultrasound show. *J Ultrason*. 2017;17(68):5-16. doi: 10.15557/JoU.2017.0001
144. Narváez JA, Narváez J, De Lama E, De Albert M. MR imaging of early rheumatoid arthritis. *Radiographics*. 2010;30(1):143-163. doi: 10.1148/rg.301095089
145. Ji L, Deng X, Geng Y, Song Z, Zhang Z. The additional benefit of ultrasonography to 2010 ACR/EULAR classification criteria when diagnosing rheumatoid arthritis in the absence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *Clin Rheumatol*. 2017;36(2):261-267. doi: 10.1007/s10067-016-3465-9
146. Minowa K, Ogasawara M, Murayama G, Gorai M, Yamada Y, Nemoto T, et al. Predictive grade of ultrasound synovitis for diagnosing rheumatoid arthritis in clinical practice and the possible difference between patients with and without seropositivity. *Mod Rheumatol*. 2016;26(2):188-193. doi: 10.3109/14397595.2015.1069457
147. Gadeholt O, Feuchtenberger M, Wech T, Schwaneck EC. Power-Doppler perfusion phenotype in RA patients is dependent on anti-citrullinated peptide antibody status, not on rheumatoid factor. *Rheumatol Int*. 2019;39(6):1019-1025. doi: 10.1007/s00296-019-04256-1
148. Tang H, Qu X, Yue B. Diagnostic test accuracy of magnetic resonance imaging and ultrasound for detecting bone erosion in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2020;39(4):1283-1293. doi: 10.1007/s10067-019-04825-6
149. van Steenberg HW, van Nies JA, Huizinga TW, Reijnen M, van der Helm-van Mil AH. Subclinical inflammation on MRI of hand and foot of anticitrullinated peptide antibody-negative arthralgia patients at risk for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(2):R92. doi: 10.1186/ar4536
150. Ji L, Li G, Xu Y, Zhou W, Zhang Z. Early prediction of rheumatoid arthritis by magnetic resonance imaging in the absence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and radiographic erosions in undifferentiated inflammatory arthritis patients: A prospective study. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(8):859-865. doi: 10.1111/1756-185X.12420
151. Matthijssen XME, Wouters F, Sidhu N, Niemantsverdriet E, van der Helm-van Mil A. Tenosynovitis has a high sensitivity for early ACPA-positive and ACPA-negative RA: A large cross-sectional MRI study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(8):974-980. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219302
152. Nieuwenhuis WP, van Steenberg HW, Stomp W, Stijnen T, Huizinga TW, Bloem JL, et al. The course of bone marrow edema in early undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis: A longitudinal magnetic resonance imaging study at bone level. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(5):1080-1088. doi: 10.1002/art.39550
153. Boeters DM, Nieuwenhuis WP, Verheul MK, Newsom EC, Reijnen M, Toes RE, et al. MRI-detected osteitis is not associated with the presence or level of ACPA alone, but with the combined presence of ACPA and RF. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:179. doi: 10.1186/s13075-016-1076-0
154. Matthijssen XME, Niemantsverdriet E, Le Cessie S, van der Helm-van Mil AHM. Differing time-orders of inflammation decrease between ACPA subsets in RA patients suggest differences in underlying inflammatory pathways. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(6):2969-2975. doi: 10.1093/rheumatology/keaa658
155. Santos-Moreno P, Alvis-Zakzuk NJ, Castillo E, Villarreal L, Pineda C, Sandoval H, et al. Quantifying potential cost-savings through an alternative imaging-based diagnostic process in presumptive seronegative rheumatoid arthritis. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2021;13:519-529. doi: 10.2147/CEOR.S302404
156. Ferraccioli G, Toluoso B, Fedele AL, Gremese E. Do we need to apply a T2T strategy even in ACPA-negative early rheumatoid arthritis? Yes. *RMD Open*. 2016;2(1):e000263. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000263
157. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
158. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):1-26. doi: 10.1002/art.39480

159. Luurssen-Masurel N, van Mulligen E, Weel-Koenders AEAM, Hazes JMW, de Jong PHP; tREACH group investigators. The susceptibility of attaining and maintaining DMARD-free remission in different (rheumatoid) arthritis phenotypes. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Aug 5;keab631. doi: 10.1093/rheumatology/keab631
160. Balsa A, Del Amo J, Blanco F, Caliz R, Silva L, Sanmarti R, et al. Prediction of functional impairment and remission in rheumatoid arthritis patients by biochemical variables and genetic polymorphisms. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(3):458-466. doi: 10.1093/rheumatology/kep380
161. van der Woude D, Young A, Jayakumar K, Mertens BJ, Toes RE, van der Heijde D, et al. Prevalence of and predictive factors for sustained disease-modifying antirheumatic drug-free remission in rheumatoid arthritis: Results from two large early arthritis cohorts. *Arthritis Rheum*. 2009;60(8):2262-2271. doi: 10.1002/art.24661
162. Verstappen M, van Steenberghe HW, de Jong PHP, van der Helm-van Mil AHM. Unraveling heterogeneity within ACPA-negative rheumatoid arthritis: The subgroup of patients with a strong clinical and serological response to initiation of DMARD treatment favor disease resolution. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):4. doi: 10.1186/s13075-021-02671-z
163. Matthijssen XME, Niemantsverdriet E, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM. Enhanced treatment strategies and distinct disease outcomes among autoantibody-positive and -negative rheumatoid arthritis patients over 25 years: A longitudinal cohort study in the Netherlands. *PLoS Med*. 2020;17(9):e1003296. doi: 10.1371/journal.pmed.1003296
164. Luurssen-Masurel N, Weel A, Hazes J, de Jong H. Towards stratified treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Clin Rheumatol*. 2020;15(3):73-82.
165. Akdemir G, Markuse IM, Dirven L, Riyazi N, Steup-Beekman GM, Kerstens P, et al. Effectiveness of four dynamic treatment strategies in patients with anticitrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis: A randomised trial. *RMD Open*. 2016;2(1):e000143. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000143
166. Wevers-de Boer K, Visser K, Heimans L, Ronday HK, Moleenaar E, Groenendaal JH, et al. Remission induction therapy with methotrexate and prednisone in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis (the IMPROVED study). *Ann Rheum Dis*. 2012;71(9):1472-1477. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200736
167. Park DJ, Choi SJ, Shin K, Kim HA, Park YB, Kang SW, et al. Switching profiles in a population-based cohort of rheumatoid arthritis receiving biologic therapy: Results from the KOBIO registry. *Clin Rheumatol*. 2017;36(5):1013-1022. doi: 10.1007/s10067-017-3584-y
168. Law-Wan J, Sparfel MA, Derolez S, Azzopardi N, Goupille P, Detert J, et al. Predictors of response to TNF inhibitors in rheumatoid arthritis: An individual patient data pooled analysis of randomised controlled trials. *RMD Open*. 2021;7(3):e001882. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001882
169. Lv Q, Yin Y, Li X, Shan G, Wu X, Liang D, et al. The status of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody are not associated with the effect of anti-TNF $\alpha$  agent treatment in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(2):e89442. doi: 10.1371/journal.pone.0089442
170. Lin CT, Huang WN, Tsai WC, Chen JP, Hung WT, Hsieh TY, et al. Predictors of drug survival for biologic and targeted synthetic DMARDs in rheumatoid arthritis: Analysis from the TRA Clinical Electronic Registry. *PLoS One*. 2021;16(4):e0250877. doi: 10.1371/journal.pone.0250877
171. Courvoisier DS, Chatzidionysiou K, Mongin D, Lauper K, Mariette X, Morel J, et al. The impact of seropositivity on the effectiveness of biologic anti-rheumatic agents: Results from a collaboration of 16 registries. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(2):820-828. doi: 10.1093/rheumatology/keaa393
172. Collins JE, Johansson FD, Gale S, Kim S, Shrestha S, Sontag D, et al. Predicting remission among patients with rheumatoid arthritis starting tocilizumab monotherapy: Model derivation and remission score development. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2(2):65-73. doi: 10.1002/acr2.11101
173. Pers YM, Fortunet C, Constant E, Lambert J, Godfrin-Valnet M, De Jong A, et al. Predictors of response and remission in a large cohort of rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(1):76-84. doi: 10.1093/rheumatology/ket301
174. Forsblad-d'Elia H, Bengtsson K, Kristensen LE, Jacobsson LT. Drug adherence, response and predictors thereof for tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: Results from the Swedish biologics register. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(7):1186-1193. doi: 10.1093/rheumatology/keu455
175. Maneiro RJ, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(1):9-17. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.11.007
176. Morel J, Constantin A, Baron G, Dernis E, Flipo RM, Rist S, et al. Risk factors of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in the French Registry REGATE. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(10):1746-1754. doi: 10.1093/rheumatology/kex238
177. Migliore A, Pompilio G, Integlia D, Zhuo J, Alemao E. Cycling of tumor necrosis factor inhibitors versus switching to different mechanism of action therapy in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: A Bayesian network meta-analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X211002682. doi: 10.1177/1759720X211002682
178. Lee YH, Bae SC. Comparative efficacy and safety of tocilizumab, rituximab, abatacept and tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis that inadequately responds to tumor necrosis factor inhibitors: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(11):1103-1111. doi: 10.1111/1756-185X.12822
179. Bogas P, Plasencia-Rodriguez C, Navarro-Compán V, Tornero C, Novella-Navarro M, Nuño L, et al. Comparison of long-term efficacy between biological agents following tumor necrosis factor inhibitor failure in patients with rheumatoid arthritis: A prospective cohort study. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X211060910. doi: 10.1177/1759720X211060910
180. Gottenberg JE, Brocq O, Perdriger A, Lassoued S, Berthelot JM, Wendling D, et al. Non-TNF-targeted biologic vs a second anti-TNF drug to treat rheumatoid arthritis in patients with insufficient response to a first anti-TNF drug: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316(11):1172-1180. doi: 10.1001/jama.2016.13512
181. Karpes Matusевич AR, Lai LS, Chan W, Swint JM, Cantor SB, Suarez-Almazor ME, et al. Cost-utility analysis of treatment options after initial tumor necrosis factor inhibitor therapy discontinuation in patients with rheumatoid arthritis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2021;27(1):73-83. doi: 10.18553/jmcp.2021.27.1.073
182. Sullivan SD, Alfonso-Cristancho R, Carlson J, Mallya U, Ringold S. Economic consequences of sequencing biologics in rheumatoid arthritis: A systematic review. *J Med Econ*. 2013;16(3):391-396. doi: 10.3111/13696998.2013.763812
183. Santos-Faria D, Tavares-Costa J, Eusébio M, Leite Silva J, Ramos Rodrigues J, Sousa-Neves J, et al. Tocilizumab and rituximab have similar effectiveness and are both superior to a second tumour necrosis factor inhibitor in rheumatoid arthritis patients who discontinued a first TNF inhibitor. *Acta Reumatol Port*. 2019;44(2):103-113.
184. Godeau D, Petit A, Richard I, Roquelaure Y, Descatha A. Return-to-work, disabilities and occupational health in the age of COVID-19. *Scand J Work Environ Health*. 2021;47(5):408-409. doi: 10.5271/sjweh.3960
185. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(1):8-16. [Nasonov EL, Korotayeva TV. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory diseases: 10 years of clinical practice in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16



186. Weng C, Xue L, Wang Q, Lu W, Xu J, Liu Z. Comparative efficacy and safety of Janus kinase inhibitors and biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: A systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021;13:1759720X21999564. doi: 10.1177/1759720X21999564
187. Lee YH, Song GG. Relative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib in comparison to adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol.* 2020;79(8):785-796. doi: 10.1007/s00393-020-00750-1
188. Vieira MC, Zwillich SH, Jansen JP, Smiechowski B, Spurden D, Wallenstein GV. Tofacitinib versus biologic treatments in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: Results from a network meta-analysis. *Clin Ther.* 2016;38(12):2628-2641.e5. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.11.004
189. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Maxwell LJ, Buchbinder R, et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: A systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3(3):CD012591. doi: 10.1002/14651858.CD012591
190. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофациитиниб. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(2):209-221 [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: Tofacitinib. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(2):209-221 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-209-221
191. Dhillon S. Tofacitinib: A review in rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2017;77(18):1987-2001. doi: 10.1007/s40265-017-0835-9
192. Hodge JA, Kawabata TT, Krishnaswami S, Clark JD, Telliez JB, Dowty ME, et al. The mechanism of action of tofacitinib – An oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(2):318-328.
193. Harrold LR, Connolly SE, Wittstock K, Zhuo J, Kelly S, Lehman T, et al. Baseline anti-citrullinated protein antibody status and response to abatacept or non-TNFi biologic/targeted-synthetic DMARDs: US observational study of patients with RA. *Rheumatol Ther.* 2022;9(2):465-480. doi: 10.1007/s40744-021-00401-0
194. Cook AD, Louis C, Robinson MJ, Saleh R, Sleeman MA, Hamilton JA. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor receptor  $\alpha$  expression and its targeting in antigen-induced arthritis and inflammation. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):287. doi: 10.1186/s13075-016-1185-9
195. Crotti C, Biggioggero M, Becciolini A, Agape E, Favalli EG. Mavrilimumab: A unique insight and update on the current status in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2019;28(7):573-581. doi: 10.1080/13543784.2019.1631795
196. Guo X, Higgs BW, Bay-Jensen AC, Wu Y, Karsdal MA, Kuziora M, et al. Blockade of GM-CSF pathway induced sustained suppression of myeloid and T cell activities in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(1):175-184. doi: 10.1093/rheumatology/kex383
197. Grant E, Schwickart M, Godwood A, Moate R, Song E, Chavez C, et al. Lack of autoantibodies to peptidyl arginine deiminase 4 predict increased efficacy of mavrilimumab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/lack-of-autoantibodies-to-peptidyl-arginine-deiminase-4-predict-increased-efficacy-of-mavrilimumab-in-rheumatoid-arthritis> (Accessed: 14th June 2022).

Дибров Д.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3183-0464>

# Достижимы ли цели терапии у пациентов с ревматоидным артритом, получающих упадацитиниб в реальной клинической практике?

В.Н. Амирджанова<sup>1</sup>, А.Е. Каратеев<sup>1</sup>, Е.Ю. Погожева<sup>1</sup>, Е.С. Филатова<sup>1</sup>, Р.Р. Самигуллина<sup>2</sup>, В.И. Мазуров<sup>2</sup>, О.Н. Аношенкова<sup>3</sup>, Н.А. Лапкина<sup>4</sup>, А.А. Баранов<sup>4</sup>, Т.Ю. Гринева<sup>5</sup>, А.М. Лиля<sup>6</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,7</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 198015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41  
<sup>3</sup>Медицинский центр «Максимум здоровья» 634021, Российская Федерация, Томск, просп. Фрунзе, 172/3  
<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5  
<sup>5</sup>БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница №1» 160002, Российская Федерация, Вологда, ул. Лечебная, 17  
<sup>6</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1  
<sup>7</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

В настоящее время имеется недостаточно информации о том, достижимы ли цели терапии у больных ревматоидным артритом (РА), получающих упадацитиниб (УПА) в реальной клинической практике.

**Цель** исследования — оценка эффективности терапии и качества жизни больных ревматоидным артритом после 3 и 6 месяцев терапии упадацитинибом в реальной клинической практике.

**Материал и методы.** В исследование включено 63 больных РА с предшествующей неэффективностью терапии традиционными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) и тофацитинибом и сохраняющейся высокой активностью заболевания. Активность оценивалась по индексам DAS28-СОЭ (Disease Activity Score 28 с измерением скорости оседания эритроцитов) и DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с измерением С-реактивного белка), функциональная способность — по индексу HAQ (Health Assessment Questionnaire); качество жизни (КЖ) — по опроснику EQ-5D (EuroQoL-5D); активность заболевания по мнению пациента — по индексу RAPID-3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3); уровень депрессии и тревоги — по шкале HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). Оценка эффективности терапии проводилась через 3 ( $n=45$ ) и 6 ( $n=31$ ) месяцев после назначения УПА.

**Результаты.** Ремиссии или низкой активности заболевания после 3 месяцев терапии удалось достичь большинству больных: так, ремиссия отмечалась у 69,8%, низкая активность заболевания — у 16,3% больных. Умеренная или высокая активность сохранялась у 13,9% пациентов. После 6 месяцев терапии УПА частота ремиссий достигла 90%, частота низкой активности — 3,3%, умеренная активность сохранялась у 6,7% пациентов, высокой активности заболевания не отмечено ни у одного больного. 20%-ное улучшение функции по индексу HAQ наблюдалось у 71,8% больных после 3 и у 77,8% — после 6 месяцев лечения. Разница средних значений HAQ через 3 месяца после начала терапии составила 0,38 балла, через 6 месяцев — 0,58 балла. Доза глюкокортикоидов (ГК) за время наблюдения была снижена в среднем с 7,23 до 5,6 мг/сут. После 3 месяцев наблюдения прием ГК продолжали 31,1% больных, к 6-му месяцу — 24,2%. Лечение БПВП продолжали 75,6% и 69,7% больных. Доля пациентов, нуждавшихся в лечении НПВП, уменьшилась со 100% до 35,6% и 33,3% соответственно.

**Заключение.** Достижение ремиссии или низкой активности заболевания у пациентов с РА, получающих УПА в реальной клинической практике, возможно у большинства больных. Быстрое уменьшение воспалительной активности сопровождается значительным улучшением функционального состояния и КЖ пациентов. Терапия УПА позволяет снизить потребность в применении НПВП и уменьшить дозу ГК у трети больных.

**Ключевые слова:** упадацитиниб, ревматоидный артрит, ремиссия

**Для цитирования:** Амирджанова ВН, Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Филатова ЕС, Самигуллина РР, Мазуров ВИ, Аношенкова ОН, Лапкина НА, Баранов АА, Гринева ТЮ, Лиля АМ, Насонов ЕЛ. Достижимы ли цели терапии у пациентов с ревматоидным артритом, получающих упадацитиниб в реальной клинической практике? *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):327–333.

## ARE THE GOALS OF THERAPY ACHIEVABLE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS RECEIVING UPADACITINIB IN REAL CLINICAL PRACTICE?

Vera N. Amirjanova<sup>1</sup>, Andrey E. Karateev<sup>1</sup>, Elena Yu. Pogozeva<sup>1</sup>, Ekateina S. Filatova<sup>1</sup>, Ruzana R. Samigullina<sup>2</sup>, Vadim I. Mazurov<sup>2</sup>, Olga N. Anoshenkova<sup>3</sup>, Natalia A. Lapkina<sup>4</sup>, Andrey A. Baranov<sup>4</sup>, Tatiana Yu. Grineva<sup>5</sup>, Alexander M. Lila<sup>6</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1,7</sup>

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of UPA in RA patients in real clinical practice after 3 and 6 months of therapy.

**Material and methods.** The study included 63 RA patients with high activity of the disease. Activity was assessed according to the DAS28 (ESR), DAS28 (CRP), SDAI, CDAI; functional ability to HAQ; quality of life to the EQ-5D; disease activity according to the patient's RAPID-3 index; the level of depression and anxiety to the HADS scale. The effectiveness of therapy was evaluated after 3 ( $n=45$ ) and 6 ( $n=31$ ) months of UPA therapy.

**Results.** Remission or low activity of the disease by 3 months of therapy was achieved by most patients: remission of 69.8% of patients, low activity of the disease — 16.3% of patients. Moderate or high activity persisted in 13.9% of patients. By the 6th month of UPA therapy, the number of remissions reached 90%, low activity — 3.3%, moderate activity persisted in 6.7% of patients, high activity of the disease was not in any patient. 20% improvement in function was achieved in 71.8% of patients by the 3rd month of therapy and in 77.8% — by the 6th month of treatment; the difference in average HAQ values by the 3rd month of therapy was 0.38 points, by the 6th month — 0.58 points. After 3 months of follow-up, 31.1% of patients continued taking GC, by 6 months — 24.2%. The dose of GC was reduced

Минздрава России  
(Сеченовский  
Университет)  
119991, Российская  
Федерация, Москва,  
ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research  
Institute of Rheumatology  
115522, Russian  
Federation, Moscow,  
Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>2</sup>North-Western State  
Medical University named  
after I.I. Mechnikov

191015, Russian  
Federation, Saint-  
Petersburg,  
Kirochnaya str., 41

<sup>3</sup>Medical Center  
"Maksim zdorovya"  
634021, Russian  
Federation, Tomsk,  
Frunze avenue, 172/3

<sup>4</sup>Yaroslavl State Medical  
University  
150000, Russian  
Federation, Yaroslavl,  
Revolutsionnaya str., 5

<sup>5</sup>Vologda Regional  
Clinical Hospital  
160002, Russian  
Federation, Vologda,  
Lechebnaya str., 17

<sup>6</sup>Russian Medical Academy  
of Continuous Professional  
Education of the Ministry  
of Healthcare  
of the Russian Federation  
125993, Russian  
Federation, Moscow,  
Barrikadnaya str., 2/1,  
building 1

<sup>7</sup>I.M. Sechenov First  
Moscow State Medical  
University of the Ministry  
of Health Care of Russian  
Federation (Sechenov  
University)  
119991, Russian  
Federation, Moscow,  
Trubetskaya str., 8,  
building 2

**Контакты:** Амирджанова  
Вера Николаевна,  
[amirver@yandex.ru](mailto:amirver@yandex.ru)  
**Contacts:** Vera  
Amirjanova,  
[amirver@yandex.ru](mailto:amirver@yandex.ru)

**Поступила** 06.04.2022  
**Принята** 24.05.2022

from an average of 7.23 mg/d to 5.6 mg/d. The percentage of patients requiring NSAIDs decreased from 95.2% to 35.6% and 33.3%, respectively. DMARDs continued to be received by 75.6% of patients by 3 months and 69.7% by 6 months of follow-up.

**Conclusion.** Achieving remission or low activity of the disease in patients with RA receiving UPA in real clinical practice is possible in most patients. A rapid decrease in inflammatory activity is accompanied by a significant improvement in the functional state and quality of life of patients. UPA therapy reduces the need for the use of NSAIDs and reduces the dose of GC in a third of patients.

**Key words:** upadacitinib, rheumatoid arthritis, remission

**For citation:** Amirjanova VN, Karateev AE, Pogozheva EYu, Filatova ES, Samigullina RR, Mazurov VI, Anoshenkova ON, Lapkina NA, Baranov AA, Grineva TYu, Lila AM, Nasonov EL. Are the goals of therapy achievable in patients with rheumatoid arthritis receiving upadacitinib in real clinical practice? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):327–333 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2022-327-333

Неотъемлемой частью стратегии «лечения до достижения цели» при ревматоидном артрите (РА) является достижение ремиссии или, по крайней мере, низкой активности заболевания. Терапия РА обычно начинается с применения традиционных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) в сочетании с небольшими дозами глюкокортикоидов (ГК) или без них. При их неэффективности или непереносимости в терапевтических дозах в качестве первой линии терапии имеется возможность применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или таргетных синтетических БПВП [1]. Тем не менее, даже при соблюдении рекомендаций по ведению пациентов с применением ГИБП в реальной клинической практике ремиссия достигается лишь в 20–40% случаев, и, следовательно, у части больных проводимая терапия не позволяет получить оптимальный результат [2]. Расширение знаний о механизмах патогенеза РА стимулировало разработку широкого спектра новых синтетических таргетных БПВП [3–5]. В этом ряду особое место занимают ингибиторы янус-киназы (ЯК, Janus kinase) [6–9], внедрение которых в клиническую практику существенно расширило возможности фармакотерапии РА.

Упадацитиниб (УПА) — селективный ингибитор ЯК-1 — новая терапевтическая опция, применение которой для лечения пациентов с РА, по данным международных рандомизированных клинических исследований (РКИ) [10–16], позволяет пациентам с недостаточным эффектом терапии БПВП или ГИБП довольно быстро достигать цели терапии. Однако в настоящее время имеется недостаточно информации о том, достигается ли ремиссия у больных РА, получающих препарат в реальной клинической практике при длительном наблюдении.

**Целью** настоящего исследования являлась оценка эффективности упадациитиниба у пациентов с ревматоидным артритом в реальной клинической практике после 3 и 6 месяцев терапии.

## Материал и методы

В российский проект РАКУРС [17] включено 63 пациента с РА, которым инициирована терапия УПА в 7 ревматологических центрах Российской Федерации. Критериями включения пациентов в проект являлись: возраст более 18 лет; диагноз РА, соответствующий критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г.; умеренная или высокая активность РА по индексу DAS-28 (Disease Activity Score 28); непереносимость либо неэффективность предшествующей терапии метотрексатом (МТ), другими БПВП или ГИБП в течение не менее 6 месяцев; согласие пациента на участие в исследовании (подписанное информированное согласие). Критерии исключения: планирование беременности и периода грудного вскармливания; наличие активной тяжелой инфекции, включая локализованные формы; противопоказания для использования УПА. УПА назначался в соответствии с показаниями, перечисленными в инструкции к препарату, решением лечащего врача и комиссии по применению ГИБП.

В ходе наблюдения проводился сбор данных анамнеза с учетом предшествующей терапии и сопутствующих заболеваний. При назначении УПА учитывались сведения об отсутствии туберкулеза, проводилось тестирование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на COVID-19 (не более 5 дней от начала лечения). Отмечалась терапия БПВП, ГК, ГИБП, НПВП. Каждые 3 месяца проводился полный клинический осмотр пациента с оценкой длительности утренней скованности в минутах и ее интенсивности по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), подсчитывалось число болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС), проводилась оценка общего состояния здоровья врачом (ОСЗВ) и пациентом (ОСЗП), оценивался уровень боли и утомляемости по ВАШ, определялись скорость оседания эритроцитов

(СОЭ) (по Вестергрену) и С-реактивный белок (СРБ). Выполнялись общий клинический, биохимический и иммунологический анализы крови, анализ мочи. При инициации терапии проводилась рентгенография грудной клетки или компьютерная томография (КТ) и электрокардиография (ЭКГ).

Для оценки активности заболевания использовались стандартные индексы DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ, SDAI (Simplified Disease Activity Index), CDAI (Clinical Disease Activity Index). Функциональная способность оценивалась по индексу HAQ (Health Assessment Questionnaire). Минимальной клинически значимой динамикой функционального состояния больных считалось изменение индекса HAQ более чем на 0,22 балла. Определялась доля больных с популяционным значением индекса HAQ ( $\leq 0,5$  балла). Качество жизни (КЖ) оценивалось по опроснику EQ-5D (EuroQoL-5D). Активность заболевания, по мнению пациента, оценивалась с помощью индекса RAPID-3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3): высокой активности заболевания соответствовали его значения более 12 баллов; умеренной – от 6,1 до 12 баллов; низкой – от 3,1 до 6,0 баллов; ремиссии – 3 балла и ниже.

Для выявления состояний депрессии, тревоги и эмоционального расстройства применялась шкала HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) [18, 19]. Проводился отдельный подсчет баллов по вопросам, оценивающим уровень депрессии и тревоги независимо друг от друга. Для интерпретации результатов использовался суммарный показатель по каждой шкале. Нормальным значением считался результат от 0 до 7 баллов; субклинически выраженная тревога/депрессия определялась при значениях от 8 до 10 баллов; оценка от 11 баллов и выше считалась показателем клинически выраженных симптомов депрессии или тревоги. Эффективность терапии оценивалась по динамике индексов активности заболевания после 3 ( $n=45$ ) и 6 ( $n=31$ ) месяцев терапии УПА.

### Статистические методы

Анализировались материалы электронной базы данных пациентов с РА, созданной ООО «РСМИ» с использованием собственной онлайн-платформы. Статистическая обработка материала выполнена с помощью приложения Microsoft Excel (Microsoft Corp., США) и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., США). Применялись общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Большинство больных (84%) были женского пола; 54% продолжали работать, 16% находились на пенсии. Почти половина пациентов (46%) не имели инвалидности или были ограниченно трудоспособными с инвалидностью III группы (33,3%); II группу инвалидности имели 17,5%, I группу – 3,2% больных. Функциональная недостаточность, соответствовавшая II и III функциональным классам, отмечалась у 93,6% пациентов.

Длительность РА в среднем составила 10,6 $\pm$ 9,3 года. Внеуставные проявления заболевания были выявлены у 22,2% больных в виде ревматоидных узелков ( $n=11$ ),

синдрома Шегрена ( $n=2$ ) и полинейропатии ( $n=2$ ). Возраст пациентов при назначении УПА составил в среднем 53,9 $\pm$ 14,3 года, индекс массы тела – 26,0 $\pm$ 4,6 кг/м<sup>2</sup>. Большинство больных были серопозитивны по ревматоидному фактору (87,3%) и антителам к циклическому цитруллин-линированному пептиду (АЦЦП) (79,4%). В 81% случаев выявлена коморбидная патология: преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта (54%), сердечно-сосудистые нарушения (44,5%), которые в большинстве случаев (41,3%) были представлены артериальной гипертензией, заболевания печени и желчного пузыря (27%); в 1,6% случаев выявлен сахарный диабет, в 7,9% – варикозная болезнь. Одно сопутствующее заболевание было у 30,8% пациентов, два – у 13,5%, три – у 25%, четыре – у 13,5% больных. Только 17,2% больных не имели коморбидной патологии.

Эндопротезирование коленных или тазобедренных суставов было ранее проведено у 12,6% больных, отдельным пациентам выполнены операции на кистях и стопах (3,2%).

Несмотря на имеющиеся рекомендации по вакцинации пациентов с РА, только 8% из них были вакцинированы от гриппа, 14,3% – от пневмококка, 12,7% – от COVID-19.

9 (14,3%) пациентов перенесли коронавирусную инфекцию: 1 пациент – бессимптомно, 4 – в легкой форме дома, 3 – в средне-тяжелой форме в стационаре, 1 – в тяжелой форме с 75%-м поражением легких. На время вирусной инфекции у этих пациентов УПА был отменен, все больные возобновили прием препарата после излечения COVID-19.

Перед назначением УПА большинство больных (52,4%) получали метотрексат (МТ) в средней дозе 10,75 $\pm$ 2,5 мг/нед. В 15,9% случаев использовалась таблетированная форма МТ. Длительность лечения МТ составила в среднем 61,2 месяца. Невозможность повышения дозы МТ объяснялась плохой переносимостью препарата. Подкожную форму МТ получали 36,5% пациентов; доза препарата при подкожном введении была статистически значимо выше по сравнению с таблетированным МТ – в среднем 19,5 $\pm$ 4,4 мг/нед. ( $p < 0,01$ ); длительность приема в среднем составила 48,4 месяца.

Лефлуномид при недостаточной эффективности МТ, невозможности повышения его дозы из-за плохой переносимости получали за все время болезни 22,2% больных; средняя продолжительность лечения составила 28,8 месяца.

Гидрохлорохин принимали 3 (4,8%) пациента.

В связи с высокой активностью заболевания 65,1% больных перед назначением УПА принимали ГК в средней дозе 6,8 $\pm$ 2,4 мг/сут. в пересчете на преднизолон. У всех пациентов была необходимость в приеме НПВП: 46,6% получали коксибы, 23,3% – нимесулид или мелоксикам, 30,1% – другие НПВП на постоянной основе.

ГИБП до назначения УПА получали 49 (77,8%) больных, в том числе 21 (42,8%) – ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) (2 больных – этанерцепт, 4 – адалимумаб, 10 – инфликсимаб, 3 – голимумаб, 2 – цертолизумаб пэгол); 17 (34,7%) – ритуксимаб; 5 (10,2%) – ингибиторы рецепторов интерлейкина-6 (тоцилизумаб, левилимаб, сарилумаб), 4 (8,2%) – абатацепт и 2 (4,1%) – тофацитиниб. Длительность применения ГИБП варьировала от 6 до 48 месяцев. Пациенты, получавшие ранее ГИБП, не отличались по основным параметрам от больных, получавших только БПВП и ГК; тем не менее, у них была больше

Таблица 1. Динамика клинических показателей (M±σ)

	Длительность утренней скованности (мин)	Выраженность утренней скованности (ВАШ)	ЧБС	ЧПС	ОСЗП (ВАШ)	ОСЗВ (ВАШ)	СОЭ (мм/ч)	СРБ (мг/л)	Боль (ВАШ)
Инициация терапии (n=63)	90,0±27,2	50,0±11,0	9,0±2,0	7,2±1,3	67,0±13,2	60,0±11,2	26,0±13,4	15,0±2,6	60,0±5,3
Через 3 месяца (n=45)	10,0±2,2	5,0±0,8	3,0±1,2	1,0±0,5	30,0±5,4	30,0±4,3	19,0±2,1	2,25±0,5	30,0±3,5
Через 6 месяцев (n=31)	15,0±3,5	3,0±0,5	2,0±0,5	0,5±0,3	30,0±2,1	30,0±2,2	15,0±1,7	2,0±0,5	20,0±4,3

**Примечание:** различия по сравнению с исходными значениями статистически значимы при  $p < 0,001$ ; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; ОСЗП – оценка состояния здоровья пациентом; ОСЗВ – оценка состояния здоровья врачом; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок

Таблица 2. Динамика индексов активности и функционального состояния (M±σ)

	DAS28-СРБ	SDAI	CDAI	HAQ	RAPID-3	HADS (тревога)	HADS (депрессия)	Утомляемость	Сон
Инициация терапии (n=63)	5,2±1,1	51,2±32,4	28,9±10,5	1,9±1,1	17,0±2,1	9,6±6,3	8,0±5,1	5,8±1,1	1,7±0,2
Через 3 месяца (n=45)	3,0±0,4	13,1±10,2	10,0±5,1	1,0±0,3	8,0±1,8	4,5±1,1	3,5±1,2	3,0±1,2	1,0±0,4
Через 6 месяцев (n=31)	2,0±0,3*	12,6±8,1	9,3±4,2	0,8±0,2	7,0±0,3	3,5±1,1**	3,0±1,2***	3,0±1,1	0,7±0,2

**Примечание:** различия по сравнению с исходными значениями статистически значимы при  $p < 0,001$ ; \* – различия статистически значимы при  $p = 0,024$ ; \*\* – различия статистически значимы при  $p = 0,029$ ; \*\*\* – различия статистически значимы при  $p = 0,021$ ; DAS28-СРБ – Disease Activity Score 28 с измерением С-реактивного белка; SDAI – Simplified Disease Activity Score; CDAI – Clinical Disease Activity Score; HAQ – Health Assessment Questionnaire; RAPID-3 – Routine Assessment of Patient Index Data 3; HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale

длительность заболевания (соответственно 16,2±3,2 и 5,6±1,8 года;  $p < 0,001$ ), меньше – СОЭ (соответственно 23±2,1 и 35,7±2,3 мм/ч;  $p < 0,001$ ) и DAS28-СРБ (соответственно 4,9±0,5 и 5,4±1,2;  $p < 0,045$ ). Пациенты, у которых применялись ГИБП, получали более высокую еженедельную дозу МТ (17,0±1,2 и 9,0±1,5 мг соответственно;  $p < 0,018$ ).

Перед назначением УПА средняя длительность утренней скованности составила 147,4±228,0 мин, ее выраженность по ВАШ – 51,3±31,4 мм; ЧБС – 10,1±5,8; ЧПС – 7,0±4,4; ОСЗП – 60,9±17,4 мм; ОСЗВ – 57,2±14,9 мм; DAS28-СРБ – 5,2±1,0; DAS28-СОЭ – 5,5±1,1; SDAI – 51,2±32,4; CDAI – 28,9±19,5.

Выраженность боли в среднем составила 56,8±25,8 мм по ВАШ и коррелировала с индексами активности DAS28-СОЭ ( $r = 0,355$ ;  $p = 0,005$ ), DAS28-СРБ ( $r = 0,303$ ;  $p = 0,017$ ), качеством жизни по EQ-5D ( $r = -0,29$ ;  $p = 0,020$ ) и ОСЗП ( $r = 0,26$ ;  $p = 0,043$ ).

Индекс HAQ составлял в среднем 1,9±1,1; популяционных значений HAQ не было ни у одного пациента.

При использовании опросника RAPID-3 оценка функционального статуса составляла в среднем 4,4±2,3, боли – 6,2±1,8, общего состояния здоровья – 6,3±1,8, индекс RAPID-3 – 16,8±5,0 балла.

Результат оценки КЖ по EQ-5D был низким (медиана – 0,52 [–0,59; 0,8]). Уровень тревоги по шкале HADS в среднем составил 9,6±6,3 балла, депрессии – 8,0±5,1 балла.

После 3 ( $n = 45$ ) и 6 ( $n = 31$ ) месяцев терапии УПА отмечалось статистически значимое ( $p < 0,001$ ) уменьшение всех показателей активности РА, включая утреннюю скованность, боль, ЧБС и ЧПС, СОЭ, СРБ, DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ, CDAI, CDAI. На фоне лечения уменьшилась утомляемость, снизился уровень тревоги и депрессии,

улучшились сон и функциональное состояние по индексам HAQ и RAPID-3 (табл. 1, 2).

После 3 месяцев терапии минимальных клинически значимых изменений функционального состояния не отметили 28,2% больных, после 6 месяцев лечения их число снизилось до 22,2% (табл. 3). Как минимум 20%-е улучшение функции через 3 месяца достигнуто у 71,8% больных, через 6 месяцев – у 77,8%. 50%-е улучшение через 3 месяца достигнуто у трети, а выраженное улучшение функционального состояния (70%-е улучшение) – у 35,9% больных, через 6 месяцев число таких пациентов достигло 51,9%.

Таблица 3. Динамика функционального состояния больных по индексу HAQ

ΔHAQ (баллы)	3 месяца (n=45)		6 месяцев (n=31)	
	n	%	n	%
ΔHAQ < 0,22 (нет эффекта)	11	28,2	6	22,2
0,22 ≤ ΔHAQ ≤ 0,36 (20%-е улучшение)	1	2,6	1	3,7
0,36 < ΔHAQ < 0,80 (50%-е улучшение)	13	33,3	6	22,2
ΔHAQ ≥ 0,80 (70%-е улучшение)	14	35,9	14	51,9

**Примечание:** HAQ – Health Assessment Questionnaire

Индекс HAQ после 3 месяцев терапии уменьшился в среднем на 0,38 балла, после 6 месяцев – на 0,58 балла. КЖ по индексу EQ-5D улучшилось у 98,5% больных, 70%-е улучшение отмечено более чем у трети из них (41,7%).

Основных целей терапии (ремиссии или низкой активности заболевания по индексу DAS28-СОЭ) после 3 месяцев терапии удалось достичь в большинстве случаев: ремиссия отмечалась у 69,8% пациентов; низкая активность

заболевания — у 16,3%. Умеренная или высокая активность заболевания сохранялась у 13,9% больных.

Следует отметить, что при назначении УПА больные, впоследствии достигшие ремиссии или низкой активности заболевания, не отличались от пациентов с худшими результатами лечения по возрасту, длительности заболевания, дозам и длительности приема БПВП и ГИБП, боли, утомляемости, уровням тревоги и депрессии, КЖ по EQ-5D ( $p>0,05$ ). У пациентов, не достигших ремиссии через 3 и 6 месяцев, по сравнению с остальными изначально отмечались более выраженная утренняя скованность ( $330,0\pm 307,0$  и  $142,9\pm 146,2$  мин соответственно;  $p<0,033$ ), более высокий уровень СРБ ( $31,9\pm 3,7$  и  $21,9\pm 31,2$  мг/л соответственно;  $p<0,024$ ), более высокие значения DAS28 ( $6,0\pm 0,8$  и  $5,4\pm 1,0$  соответственно;  $p<0,03$ ), CDAI ( $37,0\pm 8,9$  и  $27,7\pm 9,1$  соответственно;  $p<0,036$ ) и SDAI ( $68,9\pm 18,8$  и  $49,6\pm 37,2$ ;  $p<0,012$ ).

После 6 месяцев терапии число ремиссий увеличилось до 90%, низкая активность сохранялась у 3,3%, умеренная — у 6,7% пациентов, высокой активности заболевания не было ни у одного больного. Оценка результатов терапии по индексу DAS28-СРБ оказалась более скромной: ремиссия и низкая активность через 3 месяца после начала терапии зарегистрированы у 69,7% пациентов, через 6 месяцев — у 46,7%; активность заболевания оставалась высокой у 4,7 и 13,3% больных соответственно.

При назначении УПА 65,1% больных получали ГК. Через 3 месяца гормональную терапию продолжали 31,1% больных, через 6 месяцев — 24,2%. Доза ГК была снижена в среднем с 7,23 до 5,6 мг/сут. Доля больных, получавших НПВП, уменьшилась со 100% до 35,6% и 33,3% соответственно. Лечение БПВП через 3 месяца продолжали 75,6% больных, через 6 месяцев — 69,7%.

Активность заболевания в динамике по мнению пациента оценивалась с помощью комбинированного индекса RAPID-3. Его исходное значение составило в среднем  $16,8\pm 5,0$  баллов. После 3 и 6 месяцев терапии оно уменьшилось соответственно до  $8,0\pm 1,2$  и  $7,0\pm 0,6$  балла ( $p<0,001$ ). Переносимость терапии была хорошей у всех пациентов, серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было.

## Обсуждение

Можем ли мы сейчас говорить об изменении парадигмы лечения РА с применением ингибиторов JAK или это всего лишь добавление еще одной группы эффективных препаратов для лечения иммуновоспалительных заболеваний суставов? Пока прошло недостаточно времени для оценки отдаленных результатов такой терапии, и ответ на этот вопрос весьма затруднителен, поскольку эффективность лечения, в том числе частота ремиссии и низкой активности заболевания, при использовании ингибиторов ФНО- $\alpha$  и ингибиторов JAK практически совпадает.

В настоящее время представляет большой интерес изучение нового селективного ингибитора JAK-1 — УПА (РАНВЭК) — для лечения пациентов с РА в реальной клинической практике и особенно результаты его применения у пациентов, вызывающих затруднения при выборе лечения [20]. УПА, в отличие от ГИБП, предназначен для приема внутрь и не вызывает образования антител, способных нейтрализовать активность белковых молекул и тем самым снизить эффективность лечения, а в перспективе может

способствовать изменению парадигмы фармакотерапии этого заболевания. Ранее доказанные в РКИ [10–16] его эффективность и безопасность, сопоставимые с соответствующими показателями у ГИБП, удобство применения таблетированной формы, отсутствие «холодовой цепочки» при хранении, возможность быстрой отмены и выведения препарата при возникновении неблагоприятных явлений в ряде случаев делают его незаменимым. Хорошо известен и выраженный, быстрый обезболивающий эффект УПА, по которому он существенно превосходит все имеющиеся ГИБП.

Проведенное в 7 центрах РФ исследование эффективности и безопасности УПА в условиях реальной клинической практики показало, что после 3 и 6 месяцев терапии УПА отмечалось статистически значимое ( $p<0,001$ ) уменьшение утренней скованности, боли, ЧБС и ЧПС, СОЭ и уровня СРБ, индексов активности заболевания (DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ, SDAI, CDAI), утомляемости, снижение уровней тревоги и депрессии, улучшение сна и функционального состояния по индексам HAQ и RAPID-3. Ремиссии или низкой активности заболевания по индексу DAS28-СОЭ через 3 месяца после начала терапии удалось достичь подавляющему большинству больных. К 6-му месяцу терапии частота ремиссии достигла 90%. Кроме того, отмечалось существенное улучшение функционального состояния большинства больных. Разработка целевых низкомолекулярных селективных препаратов, таких как ингибиторы JAK-1, обладающих различными ингибирующими профилями, позволила в ряде случаев обеспечить возможность полной отмены либо уменьшения дозы ГК, что было продемонстрировано и в нашем исследовании. На фоне лечения УПА резко снизилась доля пациентов, нуждающихся в применении НПВП.

Таким образом, достижение ремиссии или низкой активности заболевания у пациентов с РА, получающих УПА в реальной клинической практике, — вполне реальная цель для большинства больных. Быстрое уменьшение воспалительной активности и боли сопровождается значительным улучшением функционального состояния и качества жизни пациентов. Терапия УПА позволяет снизить потребность в применении НПВП и уменьшить дозу ГК у трети больных. Первые результаты применения УПА у больных РА с недостаточной эффективностью предшествующей терапии БПВП или ГИБП в реальной клинической практике подтверждают результаты, полученные в международных клинических исследованиях по его эффективности и безопасности к 12-й и 24-й неделям наблюдения.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

### Конфликт интересов

Автор В.Н. Амцрджанова оказывает консультативные услуги и/или получает гонорар за чтение лекций от компании ООО «Эббви»

Исследование выполнялось в рамках государственно-го задания по фундаментальной теме № 1021062512064-0 на 2022–2024 гг. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
- Taylor PC, Moore A, Vasilescu R, Alvir J, Tarallo M. A structured literature review of the burden of illness and unmet needs in patients with rheumatoid arthritis: A current perspective. *Rheumatol Int*. 2016;36(5):685-695. doi: 10.1007/s00296-015-3415-x
- Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):175-187. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
- Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы научных исследований. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(3):230-237. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases: Results and prospects for researches. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):230-237 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-230-237
- Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):409-419. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409-419 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
- Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(12):843-862. doi: 10.1038/nrd.2017.201
- Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Ингибиторы Янус-киназы при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(1):8-16. [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: New opportunities and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
- Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Перспективы применения упадациитиниба при ревматоидном артрите и других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):532-543. [Nasonov EL, Lila AM. The progress of rheumatology in the 21st century potential uses of upadacitinib in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):532-543 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-532-543
- Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Ли́ла АМ. Эффективность и безопасность тофациитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть I). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):62-79. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Lila AM. Efficacy and safety of tofacitinib for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (Part I). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):62-79 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-62-79
- Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, Hall S, Rubbert-Roth A, Zhang Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): A double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391(10139):2513-2524. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31116-4
- Mysler E, Lizarraga A. Phase III trials of JAK1 selective inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(Suppl 2):ii17-ii23. doi: 10.1093/rheumatology/keaa823
- Fleischmann R, Pangan AL, Song IH, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Upadacitinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: Results of a phase III, double-blind, randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(11):1788-1800. doi: 10.1002/art.41032
- Smolen JS, Pangan AL, Emery P, Rigby W, Tanaka Y, Vargas JJ, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): A randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Lancet*. 2019;393(10188):2303-2311. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30419-2
- Strand V, Pope J, Tundia N, Friedman A, Camp HS, Pangan A, et al. Upadacitinib improves patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: Results from SELECT-NEXT. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):272. doi: 10.1186/s13075-019-2037-1
- Strand V, Schiff M, Tundia N, Friedman A, Meerwein S, Pangan A, et al. Effects of upadacitinib on patient-reported outcomes: Results from SELECT-BEYOND, a phase 3 randomized trial in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):263. doi: 10.1186/s13075-019-2059-8
- Kapetanovic MC, Andersson M, Friedman A, Shaw T, Song Y, Aletaha D, et al. SAT0145 Efficacy and safety of upadacitinib monotherapy in mtx-naïve patients with early active RA receiving treatment within 3 months of diagnosis: A post-hoc analysis of the SELECT-EARLY. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1011. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1431
- Ами́рджа́нова ВН, Кара́теев АЕ, По́гожева ЕЮ, Бара́нов АА, Ма́зуров ВИ Самигу́ллина РР, и др. Первый опыт применения упадациитиниба при ревматоидном артрите в реальной клинической практике (результаты многоцентрового проекта «РАКУРС»). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):571-577. [Amirjanova VN, Karateev AE, Pogozheva EY, Baranov AA, Mazurov VI, Samigullina RR, et al. The first experience of using upadacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis in real clinical practice (results of the multicenter project "RACURS"). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(5):571-577 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-571-577
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
- Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002;52(2):69-77. doi: 10.1016/s0022-3999(01)00296-3
- Ochi S, Sonomoto K, Nakayamada S, Tanaka Y. Preferable outcome of Janus kinase inhibitors for a group of difficult-to-treat rheumatoid arthritis patients: From the FIRST Registry. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):61. doi: 10.1186/s13075-022-02744-7

**Амирджанова В.Н.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>  
**Каратеев А.Е.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>  
**Погожева Е.Ю.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>  
**Филатова Е.С.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2475-8620>  
**Самигуллина Р.Р.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6341-3334>  
**Мазуров В.И.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>  
**Аношенкова О.Н.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6079-0353>  
**Лапкина Н.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2692-399X>  
**Баранов А.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>  
**Гринева Т.Ю.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4195-0662>  
**Лиля А.М.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>  
**Насонов Е.Л.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>



# Влияние тофацитиниба на оценку состояния здоровья по мнению пациентов с псориатическим артритом. Данные реальной практики

Л.Д. Воробьева<sup>1</sup>, Т.В. Коротаева<sup>1</sup>, Е.Ю. Логинова<sup>1</sup>, Ю.Л. Корсакова<sup>1</sup>, Е.Е. Губарь<sup>1</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

**Контакты:** Воробьева Любовь Дмитриевна, [evagolland@gmail.com](mailto:evagolland@gmail.com)  
**Contacts:** Lyubov Vorobyeva, [evagolland@gmail.com](mailto:evagolland@gmail.com)

Поступила 06.04.2022  
Принята 23.05.2022

**Цель** исследования – оценить влияние тофацитиниба (ТОФА) на параметры оценки состояния здоровья по мнению пациента (PROs, patient-reported outcomes) у больных псориатическим артритом (ПсА)  
**Материал и методы.** Включен 41 пациент (мужчины/женщины – 58,9%/41,1%) с диагнозом ПсА, соответствующим критериям CASPAR (2006). Средний возраст пациентов – 43,0±10,1 года, длительность ПсА – 18,6±10,4 года, длительность псориаза – 7,7±7,1 года. Всем больным назначали ТОФА по 5 мг два раза в сутки с возможностью увеличением дозы до 10 мг два раза в сутки в течение 6 месяцев. До начала лечения, через 3 и 6 месяцев терапии всем больным проводили стандартное ревматологическое обследование. Активность ПсА определяли по индексу DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis), распространенность псориаза – по BSA (Body Surface Area). Регистрировали следующие PROs: выраженность боли и оценку активности заболевания пациентом (ОЗП) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 100 мм, оценки по индексам HAQ (Health Assessment Questionnaire), RAPID-3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3), DLQI (Dermatologic Life Quality Index), PsAID-12 (Psoriatic Arthritis Impact of Disease 12). Оценивали динамику шкал и отдельных доменов, составляющих PsAID-12, число пациентов (%), достигших состояния здоровья, приемлемого для пациента (PASS, Patient-Acceptable Symptom State), что соответствует PsAID-12 < 4 баллов, и минимального клинически значимого улучшения (MCID, Minimal Clinical Improvement Disease), что соответствует изменению суммарного PsAID-12 на 3 балла.

**Результаты.** В целом по группе индекс DAPSA составил в среднем 44,2±17,1, у большинства пациентов (87,8%) наблюдалась высокая активность ПсА. Через 3 и 6 месяцев наблюдения DAPSA статистически значимо снизился до 15,2±12,4 и 11,8±9,4 соответственно ( $p < 0,0001$ ). Отмечалась статистически значимая положительная динамика всех PROs, (ОЗП, боль, BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), HAQ, RAPID-3, FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue), DLQI). До начала терапии PsAID-12 составил в среднем 5,18±2,14. Через 3 и 6 месяцев PsAID-12 статистически значимо снизился соответственно до 2,07±1,65 и 1,68±1,48 ( $p < 0,0001$ ). После 6 месяцев терапии MCID отмечено у 90,2% пациентов. До начала терапии PASS наблюдалось у 25,6% больных. Через 3 и 6 месяцев число пациентов, достигших PASS, статистически значимо возросло до 66,7% и 71,8% соответственно ( $p < 0,0001$ ).

**Заключение.** Терапия ТОФА в течение 6 месяцев приводит не только к статистически значимому снижению активности ПсА, но и к улучшению PROs, включая ОЗП, оценку боль, оценки по индексам BASDAI, HAQ, RAPID-3, FACIT-F, DLQI. MCID по PsAID-12 было достигнуто у большинства больных. Положительная динамика наблюдается уже после 3 месяцев лечения.

**Ключевые слова:** псориатический артрит, качество жизни, связанное со здоровьем, PROs, PsAID-12, тофацитиниб

**Для цитирования:** Воробьева ЛД, Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ, Губарь ЕЕ, Насонов ЕЛ. Влияние тофацитиниба на оценку состояния здоровья по мнению пациентов с псориатическим артритом. Данные реальной практики. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):334–340.

## IMPACT OF TOFACITINIB ON PATIENT-REPORTED OUTCOMES IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS. DATA FROM THE REAL CLINICAL PRACTICE

Lyubov D. Vorobyeva<sup>1</sup>, Tatiana V. Korotaeva<sup>1</sup>, Elena Yu. Loginova<sup>1</sup>, Yulia L. Korsakova<sup>1</sup>, Elena E. Gubar<sup>1</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1,2</sup>

**Objective** – to study the effect of tofacitinib (TOFA) on Patient-Reported Outcomes (PROs) in psoriatic arthritis (PsA) patients (pts) activity in real clinical practice.

**Material and methods.** Included 41 patients, predominantly men (58.9%), with a reliable diagnosis of psoriatic arthritis (PsA) according to the CASPAR criteria (2006), and signed informed consent to participate in the study. Mean age – 43.0±10.1 years, PsA duration – 18.6±10.4 years, psoriasis duration – 7.7±7.1 years, disease activity according to DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) – 44.2±17. At the initial visit, after 3 and 6 months, all patients underwent a standard rheumatological examination. The tender joint number (TJN) out of 68, the swollen joints number (SJN) out of 66 were evaluated, the DAPSA index was calculated, C-reactive protein (CRP, mg/dL), ESR (mm/h), patients with enthesitis and dactylitis in %. The prevalence and severity of psoriasis was determined by BSA (Body Surface Area). Among PROs, the severity of joint pain and disease activity were assessed according to the patient's opinion of patient global assessment (PtGA) and pain using the visual analogue scale VAS (0–100 mm, respectively), HAQ, RAPID-3, DLQI, PsAID-12. All patients included in the study were prescribed TOFA 5 mg twice a day, followed by a possible increase in the dose to 10 mg twice a day. Also, after 3 and 6 months from the start of therapy, the PASS index (Patient-Acceptable Symptom State) was evaluated, i. e. symptom score below which the patient considers himself healthy, which corresponds to a total PsAID-12 score < 4 points and minimal clinically significant improvement (MCID, Minimal Clinical Improvement Disease – change in total PsAID-12 by 3 points).

**Results.** In the whole group, DAPSA was  $44.2 \pm 17.1$ , most patients (87.8%) had high PsA activity. By month 3/6 of follow-up, DAPSA significantly decreased to  $15.2 \pm 12.4/11.8 \pm 9.4$  (for all  $p < 0.0001$ ). By month 3/6 of TOFA therapy, there was a significant positive trend in all PROs (PtGA Pain, PtGA, BASDAI, HAQ, RAPID-3, FACIT-F, DLQI). Prior to therapy, PsAID-12 was  $5.18 \pm 2.14$ . By month 3/6, PsAID-12 significantly decreased to  $2.07 \pm 1.65/1.68 \pm 1.48$  (for all  $p < 0.0001$ ). By the 6th month of therapy, MCID was noted in 90.2% of patients. Prior to the start of therapy, PASS was observed in 25.6% of patients. By month 3/6, the number of patients achieving PASS significantly increased to 66.7/71.8%, respectively (for all  $p < 0.0001$ ).

**Conclusion.** TOFA therapy for 6 months leads not only to a significant decrease in PsA activity, but also to an improvement in overall health according to the patient, assessed by PROs scales and questionnaires (PtGA Pain, PtGA, BASDAI, HAQ, RAPID-3, FACIT-F, DLQI). Dynamics of PsAID-12 shows the achievement of MCID in most patients. Positive dynamics is observed already by the 3<sup>rd</sup> month of treatment.

**Key words:** psoriatic arthritis, health-related quality of life, PROMs, PsAID-12, tofacitinib

**For citation:** Vorobyeva LD, Korotaeva TV, Loginova EYu, Korsakova YuL, Gubar EE, Nasonov EL. Impact of tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with psoriatic arthritis. Data from the real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(3):334–340 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-334-340

Псориатический артрит (ПсА) – это иммуновоспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, которое наблюдается у 30% больных псориазом [1, 2]. ПсА не только поражает различные структуры опорно-двигательного аппарата, вызывая болевой синдром и функциональные нарушения, но и влияет на эмоциональную сферу, социальную адаптацию и трудоспособность пациентов [3].

Если для мониторинга активности и результатов терапии ПсА используют комплексные индексы, например, DAS28-СРБ (Disease Activity Score с учетом уровня С-реактивного белка), ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с учетом уровня СРБ), DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) [4], то для оценки влияния заболевания на различные аспекты жизни больного применяют шкалы и опросники, объединенные общим термином PROs (Patient Reported Outcomes или параметры оценки состояния здоровья по мнению пациента). Учитывая важность мнения пациента для оценки эффективности терапии, эксперты рекомендовали использовать PROs в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (РПКИ) [5].

К PROs относят боль, оценку активности заболевания пациентом (ОЗП) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), индексы BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), RAPID-3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3), HAQ (Health Assessment Questionnaire), BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index), SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form 36), EQ-5D (Euro-Qol 5 Dimensions), DLQI (Dermatologic Life Quality Index) [6].

Европейский альянс ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) недавно разработал PsAID (Psoriatic Arthritis Impact of Disease) – опросник для ПсА, который представлен в двух версиях: одна из них включает 12 (PsAID-12), другая – 9 вопросов. Вопросы касаются боли, псориаза, трудоспособности, личной, социальной и эмоциональной сферы пациентов [7]. PsAID-12 активно используется в РПКИ для оценки эффективности терапии в качестве вторичной конечной точки [8]. Надежность и конструктивная валидность данного опросника были изучены в нескольких странах. Показана корреляция PsAID-12 с активностью ПсА и PROs, с достижением минимальной активности заболевания (МАЗ) или ремиссии [9].

В 2022 г. была валидирована русскоязычная версия PsAID-12, показаны хорошие психометрические свойства данного опросника [10].

Для лечения ПсА применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), синтетические

(сБПВП) и таргетные синтетические (тсБПВП) базисные противовоспалительные препараты, различные классы генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), включая ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (и-ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина (ИЛ) 12/23, ИЛ-17А, ИЛ-23. К тсБПВП относят ингибитор фосфодиэстеразы 4 апремиласт, ингибиторы янус-киназы (ЯК) тофацитиниб (ТОФА) и упадацитиниб (УПА), которые используют для лечения активного ПсА в случае неэффективности НПВП, сБПВП или ГИБП [11].

Эффективность и безопасность ТОФА у пациентов с ПсА была продемонстрирована ранее в двух РПКИ – OPAL (Oral Psoriatic Arthritis Trial) Broaden и OPAL Beyond [12, 13]. На фоне терапии ТОФА отмечалось не только снижение активности ПсА и выраженности боли, но и положительная динамика качества жизни по SF-36 и утомляемости по FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue). Данные о влиянии ТОФА на PROs в реальной клинической практике ограничены.

**Цель исследования** – оценить влияние тофацитиниба на PROs у пациентов с активным псориатическим артритом в реальной клинической практике.

## Материал и методы

Включен 41 пациент (мужчины/женщины – 58,9%/41,1%) с активным ПсА. Диагноз соответствовал критериям CASPAR (2006). Средний возраст пациентов составил  $43,0 \pm 10,1$  года, средняя длительность ПсА –  $18,6 \pm 10,4$  года, псориаза –  $7,7 \pm 7,1$  года. Исследование одобрено локальным этическим комитетом 15.03.2018. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. У 11 (26,8%) больных ранее отмечалась неэффективность и-ФНО- $\alpha$ , у большинства (87%) – неэффективность различных сБПВП, главным образом метотрексата (МТ). Всем больным назначали ТОФА по 5 мг два раза в сутки в течение 6 месяцев. 3 пациентам доза ТОФА повышалась до 10 мг два раза в сутки, что допускалось протоколом исследования.

До начала лечения, через 3 и 6 месяцев терапии всем больным проводили стандартное ревматологическое обследование. Определяли число болезненных суставов (ЧБС) из 68, число припухших суставов (ЧПС) из 66, активность ПсА по индексу DAPSA. DAPSA > 28 соответствовал высокой, 15–28 – умеренной активности, 5–14 – низкой активности, 0–4 – ремиссии. Распространенность и тяжесть псориаза оценивали по BSA (Body Surface Area, %). Измеряли скорость оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч) и уровень СРБ (мг/л).

Определяли следующие PROs: выраженность боли и ОЗП по ВАШ0–100 мм; BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASDAI 4 соответствовал высокой активности заболевания); функциональный статус по HAQ и RAPID-3 0–30 (RAPID-3 >12 баллов соответствовал высокой, 6,1–12,0 – умеренной, 3,1–6,0 – низкой активности ПсА, ≤3 – ремиссии); дерматологический индекс качества жизни (DLQI 0–30, где более высокое значение соответствует худшему качеству жизни пациента); утомляемость по FACIT-F 0–52 (FACIT-F от 35 до 52 свидетельствует об отсутствии утомляемости, 21–34 – о наличии утомляемости, 20 и менее – о выраженной утомляемости) [14–19].

Оценивали PsAID-12 – специфический для ПсА опросник, который состоит из 12 шкал: 1) боль; 2) поражение кожных покровов (псориаз); 3) утомляемость; 4) трудоспособность/досуг; 5) функциональный статус; 6) ощущение дискомфорта; 7) нарушение сна; 8) беспокойство, страх, неуверенность; 9) способность справляться с болезнью; 10) смущение, стыд; 11) социализация; 12) депрессия.

Каждая шкала оценивается от 0 до 10 баллов: чем выше значение, тем хуже качество жизни пациента. При вычислении суммарного счета PsAID-12 значения, полученные по отдельным шкалам, умножали на следующие коэффициенты: боль – на 3; поражение кожных покровов (псориаз), усталость, трудоспособность/досуг, функциональную способность, ощущение дискомфорта, нарушение сна – на 2; беспокойство, страх, неуверенность, способность справляться с болезнью, смущение, стыд, социализацию, депрессию – на 1. Далее результаты суммировали и делили на 20, получая итоговую оценку.

После 3 и 6 месяцев терапии определяли число пациентов, достигших состояния здоровья, приемлемого для пациента (PASS, Patient-Acceptable Symptom State), что соответствует PsAID-12 <4 баллов). Минимально значимым клиническим улучшением (MCID, Minimal Clinical Improvement Disease) считали изменение суммарного счета PsAID-12 на 3 балла на каждом визите [7, 20].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для проверки соответствия распределения показателей нормальному закону использовались коэффициенты асимметрии и эксцесса, а также критерий Колмогорова – Смирнова. При нормальном распределении определялось среднее (M) и стандартное отклонение (σ). При распределении, отличном от нормального, определяли медиану (Me) и [25-й; 75-й перцентили]. Непараметрические статистические методы (критерий Вилкоксона) применялись в тех случаях, когда распределение величин отличалось от нормального. Для определения степени выраженности взаимосвязи показателей использовался корреляционный анализ. При сравнении групп по количественным показателям применялся t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна – Уитни. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

До начала терапии в целом по группе DAPSA составил в среднем  $44,2 \pm 17,1$ ; высокая активность ПсА наблюдалась у большинства (87,8%) пациентов. У всех больных выявлен высокий уровень боли и ОЗП (табл. 1), в большинстве случаев отмечались выраженные функциональные

нарушения по HAQ, высокая активность по BASDAI и RAPID-3, снижение качества жизни по DLQI и наличие утомляемости по FACIT-F, состояние здоровья большинства больных по PsAID-12 было для них неприемлемым. К 3-му месяцу терапии ТОФА отмечалось статистически значимое улучшение всех изучаемых параметров: так, отмечается значительное снижение ЧБС и ЧПС, снижение активности по DAPSA (у 97,5% отмечалась низкая активность); по данным опросника BASDAI низкая активность наблюдалась в 82,92% случаев; согласно опроснику RAPID-3 низкая активность и ремиссия наблюдались в 29,2% и 21,9% случаев соответственно; у 41,4% больных сохранялась умеренная активность заболевания; также отмечалось улучшение качества жизни согласно результатам опросников DLQI и PsAID-12; уменьшились проявления утомляемости по FACIT-F.

Таблица 1. Динамика показателей после 3 и 6 месяцев лечения ТОФА

Параметры	Исходно	3 месяца	6 месяцев
ЧБС 68, M±SD	18,1±9,8	6,3±6,9*	4,9±5,0**
ЧПС 66, M±SD	12,8±7,7	3,7±4,3*	2,5±4,0**
BSA (%), Me [25-й; 75-й перцентили]	3 [1; 5]	0,2 [0,1; 2]*	0,5 [0,1; 2]*
DAPSA, M±SD	44,2±17,1	15,2±12,4*	11,8±9,4**
СРБ (мг/л), M±SD	27,4±29,3	5,1±7,8*	6,2±11,6**
СОЭ (мм/ч), M±SD	32±25,5	14,8±16,3*	13,6±16,3**
BASDAI, M±SD	6,0±1,7	2,2±1,63*	1,77±1,42**
Боль (мм), Me [25-й; 75-й перцентили]	65 [50; 75]	20 [10; 30]*	18 [5; 30]*
ОЗП (мм), Me [25-й; 75-й перцентили]	70 [50; 80]	23 [14; 35]*	20 [10; 30]**
PsAID-12, общий счет	5,18±2,14	2,07±1,65*	1,68±1,48**
PASS, %	25,6	66,7	71,8
HAQ, Me [25-й; 75-й перцентили]	1 [0,625; 1,5]	0,5 [0,125; 0,875]*	0,5 [0; 0,875]**
DLQI, Me [25-й; 75-й перцентили]	5 [2; 12]	2 [0; 6]*	2 [0; 4]**
FACIT-F, Me [25-й; 75-й перцентили]	29 [23; 38]	39,5 [31,5; 48]*	38 [32; 45]**
RAPID-3, Me [25-й; 75-й перцентили]	16 [13,3; 18,6]	6,5 [3,7; 9,1]*	5 [2,3; 8,3]**

**Примечание:** ЧБС – число болезненных суставов из 68; ЧПС – число припухших суставов из 66; BSA – Body Surface Area; DAPSA – Disease Activity in Psoriatic Arthritis; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ОЗП – оценка активности заболевания пациентом; PsAID-12 – Psoriatic Arthritis Impact of Disease 12; PASS – состояние здоровья, приемлемое для пациента (Patient-Acceptable Symptom State); HAQ – Health Assessment Questionnaire; DLQI – Dermatologic Life Quality Index; FACIT-F – Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; RAPID-3 – Routine Assessment of Patient Index Data 3; \* – различия между первым визитом и 3-м месяцем статистически значимы при  $p < 0,001$ ; \*\* – различия между первым визитом и 6-м месяцем статистически значимы при  $p < 0,0001$

После 6 месяцев лечения ремиссия была достигнута у 26,8% больных (табл. 2). К этому сроку наблюдения боль, ОЗП, оценки по BASDAI, HAQ, PsAID-12, RAPID-3 продолжали статистически значимо улучшаться по сравнению с исходными значениями (см. табл. 1). BASDAI<4 отмечен у 85,3% больных. Значения DLQI и FACIT-F по сравнению с предыдущим обследованием (после 3 месяцев терапии) существенно не изменились.

Динамика отдельных шкал PsAID-12 представлена на рисунке 1. До начала терапии ТОФА выявлены следующие значения шкал опросника PsAID-12: боль – 18,50±7,42; поражение кожных покровов (псориаз) – 7,75±6,29; усталость – 11,60±4,97; трудоспособность/досуг – 10,5±5,29; функциональная способность – 11,30±4,82; ощущение дискомфорта – 10,60±5,43; нарушение сна – 8,20±5,86; беспокойство, страх, неуверенность – 4,05±3,37; способность справиться с болезнью – 5,08±2,98; смущение, стыд – 3,16±3,16; социализация – 3,77±3,36; депрессия – 3,69±2,69. Можно видеть, что основные изменения отмечались по шкалам, отражающим физическое функционирование больных; эмоциональные нарушения, связанные с заболеванием, отмечались значительно реже. На фоне терапии ТОФА к 3-му и 6-му месяцам статистически значимое улучшение отмечалось по всем шкалам PsAID-12 (для всех –  $p<0,0001$ ; рис. 1).

MCID к 6-му месяцу терапии достигли 90,2% пациентов. До начала терапии ТОФА PASS отмечалось в 25,6% случаев. Через 3 и 6 месяцев лечения число пациентов, имевших PASS, статистически значимо возросло до 66,7 и 71,8% соответственно ( $p<0,0001$ ).

**Таблица 2.** Динамика активности по DAPSA, RAPID-3, BASDAI после 3 и 6 месяцев терапии, n (%)

Параметры	Исходно	3 месяца	6 месяцев
<b>DAPSA</b>			
Ремиссия (0–4 балла)	–	–	11 (26,8)
Низкая активность (5–14 балла)	–	40 (97,5)	15 (36,5)
Умеренная активность (15–28 балла)	5 (12,1)	1 (2,4)	13 (31,7)
Высокая активность (29 баллов и выше)	36 (87,8)	–	2 (4,8)
<b>RAPID-3</b>			
Ремиссия ( $\leq 3$ баллов)	1 (2,4)	12 (29,4)	21 (51,2)
Низкая активность (3,1–6,0 баллов)	1 (2,4)	9 (21,9)	9 (21,9)
Умеренная активность (6,1–12,0 баллов)	7 (17,07)	17 (41,4)	11 (26,8)
Высокая активность (13 баллов и более)	32 (78,0)	3 (7,3)	–
<b>BASDAI</b>			
BASDAI $\leq 4$	4 (9,8)	34 (82,9)	35 (85,3)
BASDAI>4	37 (90,2)	7 (17,0)	6 (14,6)

**Примечание:** DAPSA – Disease Activity in Psoriatic Arthritis; RAPID-3 – Routine Assessment of Patient Index Data 3; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index



**Рис. 1.** Шкалы опросника PsAID12 исходно, через 3 и 6 месяцев терапии ТОФА

**Обсуждение**

В последние годы возможности лечения иммуноспалительных ревматических заболеваний, в число которых входит ПсА, значительно расширились, в том числе и в результате появления нового класса лекарственных средств – ингибиторов JAK, к которым относятся ТОФА и УПА. Основным механизмом действия этих препаратов является обратимая ингибция различных изоформ JAK (JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2 (tyrosine kinase 2)). Известно, что ТОФА блокирует JAK1/JAK3; УПА – JAK1>JAK2, JAK3. При ПсА ингибиторы JAK (ТОФА и УПА) обладают сходной эффективностью с ГИБП, в частности с многоклеточными антителами к ФНО- $\alpha$  [21]. ТОФА первым зарегистрирован в Российской Федерации для лечения активного ПсА и, как и другие ингибиторы JAK, обладает рядом преимуществ, включая возможность применения при резистентном к терапии РА, в том числе при его труднолечимом варианте (D2T, difficult-to-treat). Препарат выпускается в удобной для применения таблетированной форме, эффективно воздействует на весь спектр клинических проявлений ПсА, включая артрит, энтезит, дактилит и PROs [12, 13, 22].

В российском наблюдательном исследовании, проводившемся в условиях реальной практики, куда были включены пациенты с ПсА, активность которого сохранялась, несмотря на лечение СБПВП, главным образом метотрексатом или ГИБП, показана способность ТОФА уменьшать не только активность заболевания, но и выраженность выявлявшегося при МРТ активного сакроилиита (СИ), дактилита и улучшать трудоспособность пациентов, которая оценивалась по опроснику WPAI (Work Productivity and Activity Impairment), который относят к PROs [23, 24].

Наша работа посвящена оценке влияния ТОФА главным образом на PROs и является субанализом исследования, выполненного в реальной практике, опубликованного ранее [25].

По нашим данным, положительная динамика боли, ОЗП, утомляемости по FACIT-F, улучшение функционального статуса и качества жизни (HAQ, DLQI, RAPID-3,

PsAID-12) отмечались уже через 3 месяца после назначения ТОФА в дозе 10 мг в сутки. Это совпадает с результатами V. Strand и соавт. [26], которые отдельно проанализировали динамику некоторых PROs у пациентов, включенных в РПКИ OPAL Broaden ( $n=422$ ). Кроме того, на фоне терапии ТОФА наблюдалось улучшение ментального и физического компонентов опросника SF-36, а также EQ-5D-3L и ASQoL (опросника качества жизни, разработанного для АС, который мы в своем исследовании не использовали).

В нашей работе после 3 месяцев терапии отмечалась положительная динамика BASDAI, который отражает не только активность спондилита, но и наличие некоторых функциональных нарушений, связанных с поражением позвоночника. Интересно, что BASDAI в нашей когорте больных снижался одновременно с уменьшением боли, ОЗП, улучшением функционального статуса и качества жизни. Несмотря на то что оценка эффективности ТОФА при ПсА с аксиальным поражением в рамках РПКИ пока не проводилась, ранее [23] мы впервые представили сообщение об уменьшении числа пациентов с активным, по данным МРТ, СИ на фоне терапии ТОФА. Действительно, применение ингибиторов JAK для лечения активного аксиального ПсА и АС является новым направлением в терапии этих заболеваний.

Недавно опубликованы результаты РПКИ применения ТОФА у больных АС, не ответивших главным образом на терапию  $\geq 2$  НПВП, с BASDAI  $\geq 4$ , оценке выраженности боли в спине по 2-му вопросу BASDAI  $\geq 4$ . Показано, что в группе ТОФА первичная конечная точка (20%-е улучшение по критериям Международного общества по изучению спондилоартритов (ASAS20, Assessment of SpondyloArthritis International Society) достигнута уже к 16-й неделе в отличие от группы плацебо. Также положительная динамика была отмечена и по вторичным конечным точкам, которые включали параметры клинической активности [27].

L. Wang и соавт. [28] провели сравнительный анализ объединенных данных по эффективности различных ингибиторов JAK, включая ТОФА ( $n=1890$ ), филgotиниб ( $n=454$ ) и УПА ( $n=87$ ) у пациентов с АС и ПсА после 3 месяцев терапии. Показано, что у всех больных статистически значимо улучшаются все PROs (EQ-5D, ASQoL, HAQ-DI, утомляемость). Отмечено, что ингибиторы JAK показывают большую эффективность у больных ПсА, при этом повышение дозы ТОФА не увеличивало частоту нежелательных явлений в эти сроки лечения.

Нами продемонстрировано улучшение PROs, сопровождавшееся снижением активности ПсА по DAPSA. Это совпадает с результатами субанализа 2 РПКИ III фазы,

изучавших применение ТОФА при ПсА, – OPAL Broaden ( $n=422$ ) и OPAL Beyond ( $n=394$ ), – в которых была выявлена взаимосвязь между достижением минимальной активности ПсА, индексом активности ПсА (PASDAS, Psoriatic Arthritis Disease Activity Score) и такими PROs про как утомляемость по FACIT-F, боль, EQ-5D-3L и HAQ [29].

В нашем исследовании мы проанализировали динамику не только суммарного счета PsAID-12, но и его отдельных шкал. В настоящее время PsAID-12 признают одним из инструментов для оценки эффективности различных вариантов терапии при ПсА.

Так, U. Kalyoncu и соавт. [30] показали снижение суммарного счета PsAID-12 на 3,5 балла за 12 месяцев терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$ , что свидетельствует о достижении минимального клинически значимого улучшения по сравнению с исходным статусом. В нашем исследовании этот критерий по PsAID-12 был достигнут уже после 3 месяцев терапии. Кроме того, у больных ПсА мы впервые продемонстрировали положительную динамику отдельных шкал PsAID-12, особенно выраженности боли, уже после 3 месяцев терапии ТОФА.

Таким образом, проведенное нами исследование продемонстрировало возможность использования PROs для мониторинга эффективности терапии в реальной клинической практике. Внедрение таких инструментов оценки активности и эффективности терапии требует дальнейшего их изучения, особенно с точки зрения достижения целей терапии ПсА – ремиссии и/или минимальной активности заболевания.

#### **Прозрачность исследования**

*Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

#### **Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

*Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.*

*Исследование проводилось в рамках выполнения фундаментальной научной темы «Совершенствование диагностики и фармакотерапии спондилоартритов на основании сравнительных результатов изучения прогностических (в том числе молекулярно-биологических, молекулярно-генетических, клинико-визуализационных) факторов прогрессирования заболевания и уровня качества жизни больных» (номер темы 1021051503111-9), утвержденной ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.*

## **ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376(10):957-970. doi: 10.1056/NEJMra1505557
- Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: Epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(Suppl 2):ii14-ii17. doi: 10.1136/ard.2004.032482
- Sokoll KB, Helliwell PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2001;28(8):1842-1846.
- Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail

Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite

- Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(Suppl 11):S64-S85. doi: 10.1002/acr.20577
5. Orbai AM, de Wit M, Mease PJ, Callis Duffin K, Elmamoun M, Tillett W, et al. Updating the psoriatic arthritis (PsA) core domain set: A report from the PsA workshop at OMERACT 2016. *J Rheumatol*. 2017;44(10):1522-1528. doi: 10.3899/jrheum.160904
  6. Orbai AM, Ogdie A. Patient-reported outcomes in psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(2):265-283. doi: 10.1016/j.rdc.2016.01.002
  7. Gossec L, de Wit M, Kiltz U, Braun J, Kalyoncu U, Scivo R, et al.; EULAR PsAID Taskforce. A patient-derived and patient-reported outcome measure for assessing psoriatic arthritis: Elaboration and preliminary validation of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire, a 13-country EULAR initiative. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1012-1019. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205207
  8. Mease PJ, Chohan S, Fructuoso FJG, Luggen ME, Rahman P, Raychaudhuri SP, et al. Efficacy and safety of tildrakizumab in patients with active psoriatic arthritis: Results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose, 52-week phase IIb study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(9):1147-1157. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219014
  9. Holland R, Højgaard P, Tillett W, Gossec L, de Wit M, Christensen R, et al. Evidence for psoriatic arthritis impact of disease (PsAID12) as core instrument to measure health-related quality of life in psoriatic arthritis: A systematic review of psychometric properties. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis*. 2020;5(1):12-22. doi: 10.1177/2475530319890832
  10. Воробьева ЛД, Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ, Губарь ЕЕ, Трёмаскина ПО, Коротаева ТВ. Валидация русскоязычной версии опросника PsAID-12 у пациентов с псориатическим артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):188-194. [Vorobyeva LD, Loginova EYu, Korsakova YuL, Gubar EE, Tremaskina PO, Korotaeva TV. Validation of the PsAID-12 Russian questionnaire in patients with psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):188-194 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-188-194
  11. Leung Y, Korotaeva T, Candia L, Juhl Pedersen S, Bautista-Molano W, Ruderman E, et al. ABO531 Therapies for peripheral joint involvement in psoriatic arthritis: A systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):1297. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.900
  12. Mease P, Hall S, FitzGerald O, van der Heijde D, Merola JF, Avila-Zapata F, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1537-1550. doi: 10.1056/NEJMoa1615975
  13. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, Behrens F, Blanco R, Kaszuba A, et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1525-1536. doi: 10.1056/NEJMoa1615977
  14. Taylor WJ, Harrison AA. Could the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) be a valid measure of disease activity in patients with psoriatic arthritis? *Arthritis Rheum*. 2004;51(3):311-315. doi: 10.1002/art.20421
  15. Fernández-Sueiro JL, Willisch A, Pértega-Díaz S, Tasende JA, Fernández-López JC, Villar NO, et al. Validity of the bath ankylosing spondylitis disease activity index for the evaluation of disease activity in axial psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(1):78-85. doi: 10.1002/acr.20017
  16. Mease PJ, Woolley JM, Bitman B, Wang BC, Globe DR, Singh A. Minimally important difference of Health Assessment Questionnaire in psoriatic arthritis: Relating thresholds of improvement in functional ability to patient-rated importance and satisfaction. *J Rheumatol*. 2011;38(11):2461-2465. doi: 10.3899/jrheum.110546
  17. Coates LC, Tillett W, Shaddick G, Pincus T, Kavanaugh A, Helliwell PS. Value of the Routine Assessment of Patient Index Data 3 in patients with psoriatic arthritis: Results from a tight-control clinical trial and an observational cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(8):1198-1205. doi: 10.1002/acr.23460
  18. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210-216. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x
  19. Chandran V, Bhella S, Schentag C, Gladman DD. Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale is valid in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):936-939. doi: 10.1136/ard.2006.065763
  20. Holland R, Tillett W, Korendowych E, Cavill C, Waldron N, Brooke M, et al. Validation of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire and its potential as a single-item outcome measure in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(3):343-347. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211996
  21. Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ. Ингибиторы Янус-киназы при иммуновоспалительных заболеваниях: 10 лет клинической практики в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):131-148. [Nasonov EL, Korotaeva TV. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory diseases: 10 years of clinical practice in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):131-148 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-131-148
  22. Orbai AM, Mease PJ, Helliwell P, FitzGerald O, Bedaiwi M, Fleishaker D, et al. Efficacy of tofacitinib on dactylitis in individual digits in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):777-778. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.73
  23. Губарь ЕЕ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ, Смирнов АВ, Глухова СИ, Коротаева ТВ. Влияние терапии тофацитинибом на динамику активного сакроилиита у больных псориатическим артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):134-140. [Gubar EE, Korsakova YuL, Loginova EYu, Smirnov AV, Glukhova SI, Korotaeva TV. Effect of tofacitinib treatment on active MRI sacroiliitis in psoriatic arthritis patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):134-140 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-134-140
  24. Gubar E, Korotaeva T, Korsakova Y, Loginova E, Glukhova S, Karpova P, et al. Association of active MRI-sacroiliitis with dactylitis and work productivity impairment in psoriatic arthritis patients. Positive Effects of tofacitinib treatment. Data from Clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):1162-1163. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1965
  25. Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ, Губарь ЕЕ, Карпова ПЛ, Коротаева ТВ. Эффективность и безопасность тофацитиниба у больных псориатическим артритом в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):268-275. [Loginova EYu, Korsakova YuL, Gubar EE, Karpova PL, Korotaeva TV. Efficacy and safety of tofacitinib in patients with psoriatic arthritis in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):268-275 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-268-275
  26. Strand V, de Vlam K, Covarrubias-Cobos JA, Mease PJ, Gladman DD, Graham D, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: Patient-reported outcomes from OPAL Broaden – a phase III study of active psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs. *RMD Open*. 2019;5(1):e000806. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000806
  27. Deodhar A, Sliwiska-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(8):1004-1013. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219601
  28. Wang L, Ping X, Chen W, Xing W. Performance of Janus kinase inhibitors in psoriatic arthritis with axial involvement in indirect comparison with ankylosing spondylitis: A retrospective analysis from pooled data. *Clin Rheumatol*. 2021;40(5):1725-1737. doi: 10.1007/s10067-020-05442-4

29. Coates LC, Bushmakin AG, FitzGerald O, Gladman DD, Fallon L, Cappelleri JC, et al. Relationships between psoriatic arthritis composite measures of disease activity with patient-reported outcomes in phase 3 studies of tofacitinib. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):94. doi: 10.1186/s13075-021-02474-2
30. Kalyoncu U, Kiraz S, Bilgen SA, Karadag O, Akdogan A, Kilic L, et al. Change in PsAID-12 scores in patients continuing or discontinuing anti-TNF treatments in psoriatic arthritis: Results from the HUR-BIO biologic registry. *Clin Rheumatol.* 2019;38(4):1187-1192. doi: 10.1007/s10067-019-04426-3

**Воробьева Л.Д.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8626-8419>

**Коротаева Т.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>

**Логинова Е.Ю.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6875-4552>

**Корсакова Ю.Л.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5968-2403>

**Губарь Е.Е.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5015-7143>

**Насонов Е.Л.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

# Маркеры активности болезни Стилла взрослых

В.Ю. Мячикова<sup>1</sup>, О.Ю. Ткаченко<sup>2</sup>, С.В. Лапин<sup>2</sup>, Е.С. Кувардин<sup>1</sup>, А.Л. Маслянский<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России 197341, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8  
<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» 199034, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Centre 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, Akkuratova str., 2  
<sup>2</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8  
<sup>3</sup>Saint Petersburg State University 199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Universitetskaya Embankment, 7–9

**Контакты:** Мячикова Валентина Юрьевна, [myachikova\\_vyu@almazovcentre.ru](mailto:myachikova_vyu@almazovcentre.ru)  
**Contacts:** Myachikova Valentina Yurievna, [myachikova\\_vyu@almazovcentre.ru](mailto:myachikova_vyu@almazovcentre.ru)

**Поступила** 10.03.2022  
**Принята** 23.05.2022

Болезнь Стилла взрослых (БСВ) – редкое полигенное аутовоспалительное заболевание неизвестной этиологии. Серьезной проблемой, стоящей перед специалистами, занимающимися БСВ, является отсутствие оптимального метода оценки ее активности. Традиционно используемые стандартные маркеры воспаления не всегда отражают истинную активность БСВ, в особенности, когда пациент уже получает противовоспалительную терапию. В статье представлены оригинальные данные по исследованию биомаркеров: интерлейкина (ИЛ) 1β, ИЛ-6, ИЛ-18, ферритина, гликозилированного ферритина, сывороточного кальпротектина, прокальцитонина в сравнении с С-реактивным белком, количеством лейкоцитов и нейтрофилов у пациентов с умеренной и высокой активностью БСВ. Оценивалась взаимосвязь воспалительных биомаркеров и системного счета Pouchot для выявления перспективных лабораторных показателей активности заболевания.

**Ключевые слова:** болезнь Стилла взрослых, интерлейкин 1β, интерлейкин 6, интерлейкин 18, гликозилированный ферритин, кальпротектин, прокальцитонин

**Для цитирования:** Мячикова ВЮ, Ткаченко ОЮ, Лапин СВ, Кувардин ЕС, Маслянский АЛ. Маркеры активности болезни Стилла взрослых *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):341–346.

## BIOMARKERS FOR ADULT-ONSET STILL'S DISEASE

Valentina Yu. Myachikova<sup>1</sup>, Olga Yu. Tkachenko<sup>2</sup>, Sergey V. Lapin<sup>2</sup>, E S. Kuvardin<sup>1</sup>, Aleksey L. Maslyanskiy<sup>1,3</sup>

Adult-onset Still's disease (AOSD) is a rare complex autoinflammatory disease of unknown etiology. The main problem, practitioners have been facing with when researching AOSD, is the lack of developed approaches to assessing the activity of the disease. Traditionally used standard markers of inflammation do not always reflect the real activity of AOSD, especially when a patient is already receiving anti-inflammatory therapy. The article presents original data on the study of biomarkers: interleukin-1 beta (IL-1β), interleukin-6 (IL-6), interleukin-18 (IL-18), ferritin, glycosylated ferritin, calprotectin, procalcitonin compared with C-reactive protein, leukocyte and neutrophil counts in patients with moderate and high activity of AOSD. The relationship between inflammatory biomarkers and the Pouchot systemic score was evaluated to identify promising laboratory indicators of disease activity.

**Key words:** adult-onset Still's disease, AOSD, interleukin-1β, interleukin-6, interleukin-18, glycosylated ferritin, calgranulin, procalcitonin

**For citation:** Myachikova VYu, Tkachenko OYu, Lapin SV, Kuvardin ES, Maslyanskiy AL. Biomarkers for adult-onset Still's disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):341–346 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2022-341-346

## Введение

Болезнь Стилла взрослых (БСВ) – редкое аутовоспалительное заболевание [1]. Считается, что его развитие связано с дисрегуляцией врожденного иммунитета, приводящей к активации NLRP3-инфламмосомы [2]. БСВ относится к орфанным патологиям, заболеваемость которыми варьирует в диапазоне от 0,16 до 0,62 на 100 000 человек, распространенность – от 1 до 24 случаев на 1 млн человек [1]. БСВ входит в реестр редких нозологий Европы – Orphanet [3]. В зависимости от клинической картины БСВ принято подразделять на преимущественно суставную и преимущественно системную (в том числе без поражения опорно-двигательного тракта) формы. Выделяют моноциклическое, полициклическое и хроническое течение БСВ [4].

В связи с отсутствием высокоспецифичных диагностических маркеров и патогномных клинических симптомов БСВ создано более 7 вариантов классификационных критериев заболевания, при этом ни один из них не обладает 100%-й чувствительностью и специфичностью. Наиболее широко

используются критерии Yamaguchi с чувствительностью 96% и специфичностью 92% [5]. Тем не менее на практике диагноз БСВ ставится методом исключения. Это предполагает проведение широкого диагностического поиска, в который включены инфекционные, ревматические и онкологические болезни.

Нерешенной проблемой остается оценка активности заболевания, которая требуется для оптимизации терапевтических алгоритмов и внедрения концепции лечения до достижения цели (т. н. «treat-to-target»).

Сложность создания композитной шкалы для оценки активности БСВ объясняется рядом факторов, среди которых основными являются:

1. Гетерогенность БСВ.
2. Существование внесуставных форм заболевания, при которых оценка суставного счета едва ли может отразить системное поражение.
3. Отсутствие валидированных маркеров оценки активности.
4. Недостаточная информативность традиционных биомаркеров.



Лабораторные параметры, которые традиционно оцениваются при БСВ, такие как количество лейкоцитов, концентрация С-реактивного белка (СРБ) и ферритина, являясь широко доступными и простыми в использовании, не всегда отражают истинную активность заболевания в силу низкой специфичности и чувствительности [6–9]. Подобная проблема характеризует многие аутовоспалительные заболевания. Так, в качестве дополнительного маркера активности средиземноморской лихорадки используют сывороточный амилоид А. Это позволило отслеживать пациентов с неконтролируемым воспалением и более эффективно предупреждать развитие амилоидоза [10]. В настоящее время большое внимание привлечено сывороточному кальпротектину. Продемонстрирована его значимость в качестве маркера активности аутовоспалительных заболеваний в тех ситуациях, когда традиционные биомаркеры оказались малоинформативными [11–13]. Ведущую роль в патогенезе БСВ играют определенные цитокины, поиск универсального показателя активности среди них проводится до сих пор. В качестве кандидата на эту роль рассматривают интерлейкин (ИЛ) 18 [14, 15]. Ценным показателем при проведении дифференциальной диагностики между генерализованным инфекционным процессом и БСВ является прокальцитонин (ПКТ). ПКТ характеризуется широким разбросом нормальных значений [16]. При асептическом воспалительном процессе его уровень может повышаться в диапазоне от 0,01 до 0,25 нг/мл, что необходимо учитывать при интерпретации данных [17, 18].

Таким образом, выбор биомаркеров для оригинального исследования определялся их значением в патогенезе заболевания и особенностями тестирования. Искусственно показатели были поделены на «традиционные», которые используются в диагностике и дифференциальной диагностике БСВ в рутинной практике, и «новые», которые в практическом здравоохранении в настоящее время не используются. К традиционным показателям были отнесены количество лейкоцитов, СРБ, ферритин, гликозилированный ферритин (ГФ), ПКТ. К «новым» – сывороточный кальпротектин, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-18.

Для характеристики активности БСВ, помимо лабораторных показателей, большое значение имеют клинические признаки воспаления.

Наиболее распространенным индексом для оценки суставного синдрома является DAS-28 (Disease Activity Score 28) [19]. Однако при БСВ он не позволяет адекватно оценивать внесуставные проявления. Тем не менее DAS-28 применяется у пациентов с БСВ, так как считалось, что патогенетически БСВ близка к ревматоидному артриту, являясь его особой серонегативной формой. Акцентировалось внимание на степени выраженности суставного синдрома, тогда как внесуставные проявления сознательно игнорировались. При отсутствии поражения суставов индекс DAS-28 не может быть использован для оценки активности БСВ. Кроме того, положительной корреляционной связи между индексом системного счета Pouchot (ССР) и выраженностью суставных изменений не выявлено. Критерии ответа Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) в рутинной практике не используются даже при ревматоидном артрите. В ряде клинических исследований, оценивавших эффективность и безопасность ингибитора ИЛ-1 $\beta$  (канакинумаба) у пациентов с БСВ, в том числе в исследовании CONSIDER, их применение привело к неоднозначным результатам [20]. 70%-е улучшение по критериям

ACR в группе активной терапии было получено лишь в 28% случаев, первичная конечная точка не была достигнута, исследование прекращено досрочно. Авторы исследования CONSIDER рекомендуют для оценки активности БСВ применять модифицированный ССР.

В недавних работах было вновь привлечено внимание к этому простому в использовании композитному индексу, предложенному в 1991 г. J. Pouchot и соавт. [21]. В 2016 г. данный ССР был валидирован и оценена его клиническая значимость [22]. В этой работе было показано, что ССР  $\geq 7$ , наличие осложнений, связанных с БСВ, включая синдром активации макрофагов, почечную недостаточность, миокардит и др., в сочетании с сердечно-сосудистой патологией, поражением щитовидной железы и печени, сахарным диабетом 2-го типа, остеопорозом на момент постановки диагноза были связаны с неблагоприятным исходом [23].

В то же время публикации, посвященные сопоставлению ССР с такими биомаркерами воспаления, как цитокины, кальпротектин, ферритин, до настоящего времени отсутствуют, что явилось основанием для проведения данной работы.

**Цель** работы – сравнить информативность традиционных и новых биомаркеров активности болезни Стилла взрослых при использовании системного счета Pouchot в качестве «золотого стандарта» для определения активности.

#### Материалы и методы

В одномоментное исследование были включены 27 пациентов в возрасте старше 18 лет с БСВ, обследованных в ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России с 2018 по 2021 г. Диагноз БСВ установлен на основании классификационных критериев Yamaguchi [5]. Все пациенты были включены во время рецидива заболевания. Критериями рецидива в данном исследовании являлись увеличение концентрации СРБ выше нормы и наличие не менее 1 клинического симптома, включая лихорадку, артрит и/или артралгии, сыпь, перикардит и/или плеврит, при значении ССР не менее 3 баллов. Всеми участниками было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено комитетом по этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (протокол № 28, версия 1.0 от 12.02.2018).

Взятие крови у всех пациентов осуществлялось с утра натощак до начала противорецидивной терапии

Концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-1, интерферона (ИФН)  $\gamma$  определялись с помощью иммуноферментного анализа (коммерческие наборы производства «Вектор-Бест», Россия); ферритина – методом иммунотурбидиметрии на анализаторе AU-480 (Beckman Coulter, США); кальпротектина (S100A8/A9) – с помощью иммуноферментного анализа (коммерческие наборы производства Bühlmann, Швейцария). Методология определения ГФ подробно описана в статье В.Г. Потапенко и соавт. [24]. При выполнении клинического анализа крови, определении концентрации СРБ, ПКТ и аминотрансфераз использовались стандартные коммерческие реагенты.

Для вычисления нормальных значений ИЛ-6, ИЛ-18, ИФН- $\gamma$ , ПКТ, кальпротектина их содержание определялось у 10 здоровых добровольцев, сравнимых по демографическим характеристикам с больными исследуемой группы. Для традиционных биомаркеров (СРБ, аминотрансфераз,

ферритина) использовались нормы, рекомендованные производителями соответствующих тест-систем. Значения изучавшихся показателей, включая нормы для них, представлены в таблице 1. Распределение пациентов на группы по возрасту выполнено согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [25].

Для оценки активности заболевания был использован ССР, включающий 12 показателей: лихорадку, типичную сыпь, плеврит, пневмонию, перикардит, гепатомегалию или отклонение от нормы показателей функции печени, спленомегалию, лимфаденопатию, лейкоцитоз  $>15000/\text{мм}^3$ ,

**Таблица 1.** Характеристика больных ( $n=27$ )

Показатели (нормы)	Значения
Пол, (женский/мужской), $n$	21/6
Возраст (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	41,3 [26; 50]
Системный счет, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,0 [4; 8]
Лихорадка, $n$ (%)	27 (100)
Перикардит, $n$ (%)	18 (66,6)
Плеврит, $n$ (%)	15 (55,5)
Артрит, $n$ (%)	17 (62,9)
Артралгии, $n$ (%)	22 (81,4)
Сыпь, $n$ (%)	11 (40,7)
Лимфоаденопатия, $n$ (%)	15 (55,5)
Спленомегалия, $n$ (%)	8 (29,6)
Гепатомегалия, $n$ (%)	10 (37)
Боль в горле, $n$ (%)	12 (44,4)
Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ ), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма – 4,0–9,0)	13,6 [8,3; 15,3]
Нейтрофилы ( $\times 10^9/\text{л}$ ) Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма – 2,00–5,80)	10,2 [6,0; 12,9]
АСТ (ЕД/л), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма – 5,0–34,0)	36 [12; 54]
АЛТ (ЕД/л), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма – 0,0–33,0)	54 [13; 77]
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма – 0,0–5,0)	124,7 [57; 166]
Ферритин (нг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма – 13,0–150,0)	820,5 [217,5; 1424,7]
СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма – 2–25)	44 [32; 60]
Фибриноген (г/л), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма – 1,9–4,3)	4,7 [3,4; 6,1]
ГФ (%), Ме [25-й; 75-й перцентили] ( $\geq 78,3$ – норма; 30,5–78,2 – умеренное снижение; $\leq 30,4$ – выраженное снижение)	22,5 [2,8; 36,2]
Кальпротектин (мкг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма – 1,14–2,9)	14,6 [6,1; 20,4] *
ИЛ-6 (пг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма – 0,0–10,0)	52,4 [12,9; 79,7]*
ИЛ-18 (пг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма – 104,0–270,0)	1043 [168; 2114]*
ИЛ-1 $\beta$ (пг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма – 0,0–11,0)	0,13 [0,01; 1,03]
ПКТ (нг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма – 0,0–0,05)	0,08 [0,03; 0,1]*
ИФН- $\gamma$ (пг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма – 0,00–0,14)	1,66 [0,46–1,82]*

**Примечание:** АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ГФ – гликозилированный ферритин; ИЛ – интерлейкин; ПКТ – прокальцитонин; ИФН- $\gamma$  – интерферон  $\gamma$ ; \* – различия статистически значимы при  $p < 0,001$

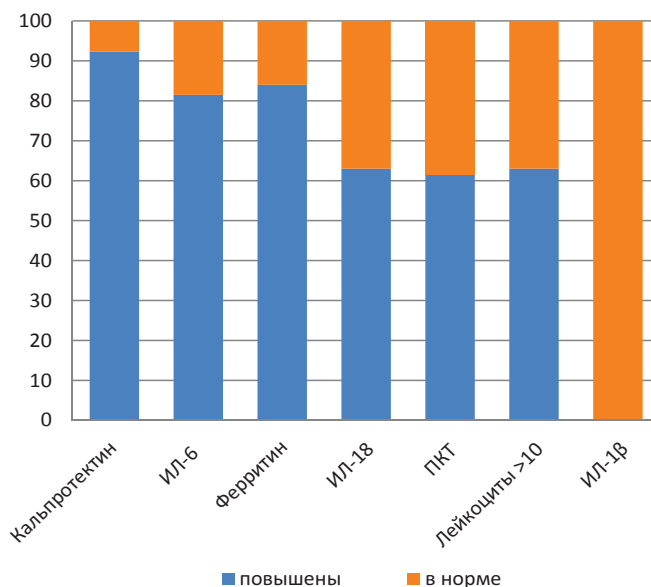
боль в горле, миалгии, боль в животе (максимальный счет – 12, каждый признак оценивается 1 баллом).

Статистический анализ данных проведен с использованием лицензионных прикладных статистических программ Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США), Prisma GraphPad 8.0 (GraphPad Software, США). В связи с непараметрическим характером распределения результаты описывались в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Для сравнения количественных признаков использовался U-критерий Манна – Уитни. Анализ корреляции между исследуемыми признаками проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для сравнения частоты признаков между возрастными группами использовался точный критерий Фишера.

### Результаты

Наблюдались 27 пациентов с БСВ, в том числе 21 женщина и 6 мужчин. Медиана возраста составила 41,3 [26; 50] года, медиана ССР – 6,0 [4,5; 7]. Моноциклическое течение было выявлено у 1 пациента, полициклическое – у 23, хроническое – у 3. Клинико-лабораторная характеристика группы представлена в таблице 1. У пациентов с БСВ отмечено закономерное повышение уровня лейкоцитов. Лейкоцитоз более  $10 \times 10^9/\text{л}$  выявлен у 17 (63%) пациентов, более  $15 \times 10^9/\text{л}$  – у 9 (33,3%) из них. Концентрация печеночных аминотрансфераз повышена у 16 (64%) из 25 пациентов.

Изменение уровня новых биомаркеров отмечено в большинстве случаев, в том числе у 24 (92,3%) из 26 пациентов был повышен уровень кальпротектина, у 17 (63%) – уровень ИЛ-18, у 22 (81,5%) – уровень ИЛ-6, у 16 (61,6%) – уровень ПКТ. У 21 (84%) из 25 пациентов повышено содержание ферритина и снижено содержание ГФ, причем в 13 (52%) случаях снижение ГФ составило менее 20%. Не выявлено повышения уровня ИЛ-1 $\beta$ ; наиболее вероятно, это связано с методологическими трудностями его определения [26] (рис. 1)



**Рис. 1.** Содержание биомаркеров у 27 пациентов с БСВ: ИЛ – интерлейкин; ПКТ – прокальцитонин

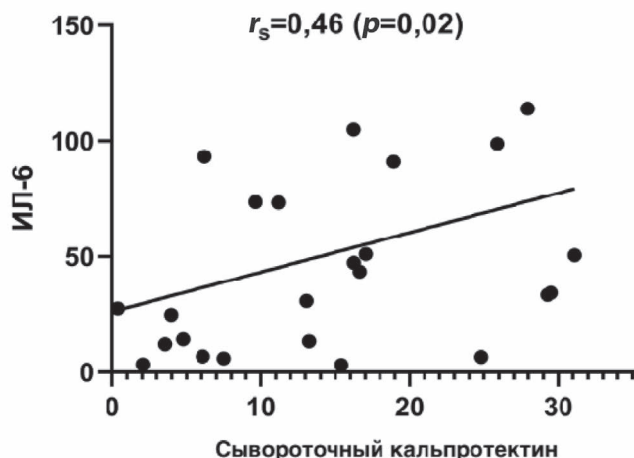


Рис. 2. Корреляция между концентрациями ИЛ-6 и кальпротектина: ИЛ-6 – интерлейкин 6

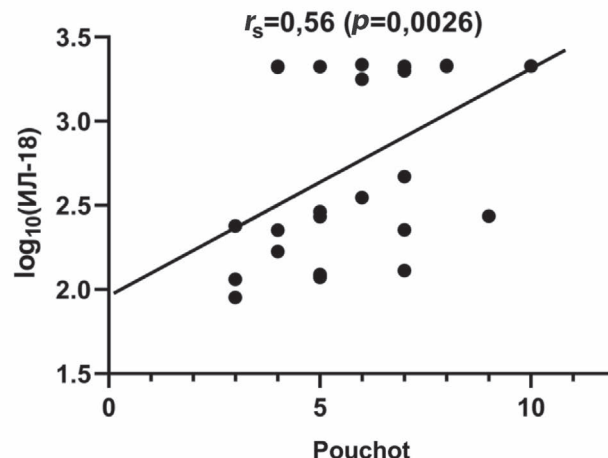


Рис. 3. Корреляция между системным счетом Pouchot и концентрацией ИЛ-18: Pouchot – системный счет Pouchot;  $\log_{10}(\text{ИЛ-18})$  – десятичный логарифм концентрации интерлейкина 18

При проведении корреляционного анализа выявлены прямая зависимость концентраций ИЛ-18 и ферритина с ССР, обратная зависимость данных показателей с уровнем ГФ ( $r_s=0,803$ ;  $p=0,001$ ), прямая зависимость между уровнем кальпротектина и ИЛ-6 ( $r_s=0,46$ ;  $p=0,02$ ) (рис. 2), а также между содержанием ИФН- $\gamma$  и ИЛ-18 ( $r_s=0,605$ ;  $p=0,004$ ).

ССР положительно коррелировал с новыми биомаркерами: чем выше были его значения, тем более высокими оказались концентрации исследуемых показателей ( $r_s=0,56$ ;  $p=0,026$ ) (рис. 3). В то же время зависимость между активностью БСВ и традиционными маркерами, такими как лейкоциты и СРБ, оказалась существенно менее выраженной и не достигала статистической значимости (табл. 2).

Отмечено, что чем моложе возраст пациентов, тем выше концентрация ИЛ-18 ( $r_s=-0,449$ ;  $p=0,019$ ).

### Обсуждение

Изучавшиеся в настоящей работе лабораторные маркеры активности БСВ сопоставлялись как между собой,

так и с ССР. Было отмечено повышение всех исследуемых параметров, за исключением ГФ (снижается в ответ на резкое повышение синтеза ферритина) и ИЛ-1 $\beta$  (трудности определения). В данной группе повышение концентрации СРБ являлось критерием включения пациента в исследование. Тем не менее корреляционных связей между СРБ и ССР либо с биомаркерами выявлено не было. Отмечалась взаимосвязь СРБ с числом лейкоцитов и нейтрофилов ( $r_s=0,518$ ;  $p=0,006$ ), что соответствует результатам зарубежных исследований [6–9].

Увеличение концентрации ферритина выше нормы наблюдалось у 84%, ИЛ-18 – у 63% пациентов. Выявлена взаимосвязь концентраций ИЛ-18, ферритина и ИФН- $\gamma$  с ССР. Полученные результаты сопоставимы с данными R. Prgori и соавт. [27], которые также обнаружили корреляцию концентраций ИЛ-18, ферритина и ИФН- $\gamma$  с активностью заболевания. Выявление ИЛ-18 в высоких концентрациях, длительный период полужизни, множество точек синтеза, аффинность к растворимому рецептору, стабильность делают его перспективным биомаркером активности БСВ. Такие свойства цитокина могут быть обусловлены

Таблица 2. Корреляция между маркерами активности заболевания возрастом и системным счетом Pouchot у 27 пациентов с БСВ

Показатели	Системный счет Pouchot	ГФ	Ферритин	ИЛ-18	ПКТ	
Системный счет Pouchot	$r_s$	–	–0,803*	0,535*	0,555*	0,375
	$p$	–	0,000	0,007	0,003	0,071
Возраст	$r_s$	–0,183	0,201	–0,025	–0,449*	0,190
	$p$	0,362	0,454	0,908	0,019	0,374
ГФ	$r_s$	–0,803*	–	–0,940*	–0,708*	–0,548*
	$p$	0,000	–	0,000	0,002	0,034
Ферритин	$r_s$	0,535*	–0,940*	–	0,632*	0,647*
	$p$	0,007	0,000	–	0,001	0,001
ИФН-	$r_s$	0,266	–0,088	–0,348	0,605*	0,399
	$p$	0,244	0,704	0,203	0,004	0,091

Примечание: ГФ – гликозилированный ферритин; ИЛ-18 – интерлейкин 18; ПКТ – прокальцитонин;  $r_s$  – коэффициент корреляции; ИФН- $\gamma$  – интерферон  $\gamma$ ; \* – различия статистически значимы при  $p=0,05$

не только локальной регуляцией, но и дистантными эффектами, (гормоноподобный эффект). В то же время повышения концентрации ИЛ-1 $\beta$  в исследуемой когорте выявлено не было. Показано, что обнаружить ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке даже в тех случаях, когда его присутствие патогенетически обосновано, не всегда возможно [26]. Это связано с рядом факторов: ИЛ-1 $\beta$  является классическим цитокином, эффекты которого реализуются в пределах ультранизких концентраций в сыворотке; он имеет низкий период полужизни [26].

Уровень сывороточного кальпротектина был повышен у 92,3%, ИЛ-6 – у 81,5% пациентов. Отмечена взаимосвязь между данными параметрами ( $r_s=0,46$ ;  $p=0,02$ ). Сходные результаты получены М. Rau и соавт. [28], которые анализировали информативность этих маркеров при проведении дифференциальной диагностики между БСВ и сепсисом. Сывороточные концентрации ИЛ-6 и кальпротектина были повышены в обеих изучаемых группах, для дифференциальной диагностики они не пригодны, но могут быть использованы в качестве дополнительных маркеров активности воспаления [29].

В нашей когорте медиана уровня ПКТ составила 0,08 [0,03; 0,1] нг/мл, отмечено его повышение у 60% пациентов в сравнении со здоровыми донорами. Эти данные сопоставимы с результатами других авторов [28, 30], которые подчеркивают, что при БСВ указанный показатель превышает норму как маркер острой фазы, что необходимо учитывать при интерпретации его значений при проведении дифференциальной диагностики с инфекционным процессом. Для диагностики локального инфекционного процесса пороговым уровнем может служить 0,5 нг/мл, выше которого, как показано в проспективных исследованиях, концентрация ПКТ у пациентов с БСВ не повышается. Более высокое его значение считается дополнительным маркером генерализованного инфекционного процесса [17].

### Системный счет Pouchot

В нашей когорте медиана ССР составила 6,0 [4,5; 7], что сопоставимо с данными Р. Ruscitti и соавт. [22]. Количество пациентов с ССР>7,0 в исследуемой когорте составило 11 (40,1%). У 2 больных, имевших высокий ССР в дебюте заболевания, преобладал синдром активации макрофагов (в 1 случае – с летальным исходом), у 1 пациента отмечалась тампонада перикарда. В исследовании показана взаимосвязь ССР с концентрацией ИЛ-18, ферритина и ИФН- $\gamma$ , что наиболее полно отражает активность заболевания.

### Заключение

Наиболее перспективными лабораторными биомаркерами активности БСВ являются ферритин, кальпротектин, ИЛ-6 и ИЛ-18. ПКТ остается эффективным маркером для дифференциальной диагностики сепсиса и БСВ, однако ориентироваться необходимо на пороговое значение 0,5 нг/мл.

ССР – простой и информативный метод, обладающий прогностической значимостью; он может быть рекомендован к более широкому клиническому использованию для оценки активности БСВ.

### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Исследование выполнялось в рамках гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (договор № 075-15-2020-901).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Feist E, Mitrovic S, Fautrel B. Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(10):603-618. doi: 10.1038/s41584-018-0081-x
- Hung WT, Chen YM, Hung SI, Chen HH, Gung NR, Hsieh CW, et al. CARD8 SNP rs11672725 identified as a potential genetic variant for adult-onset Still's disease. *Life (Basel)*. 2021;11(5):382. doi: 10.3390/life11050382
- The portal for rare diseases and orphan drugs. URL: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=5525&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=AOSD&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=5525&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=AOSD&Disease_Disease_Search_diseaseType) (последнее обновление 2019г)
- Cush JJ, Medsger TA Jr, Christy WC, Herbert DC, Cooperstein LA. Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome. *Arthritis Rheum*. 1987;30(2):186-194. doi: 10.1002/art.1780300209
- Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol*. 1992;19(3):424-430.
- Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: A critical update. *J Clin Invest*. 2003;111(12):1805-1812. doi: 10.1172/JCI18921
- Riley LK, Rupert J. Evaluation of patients with leukocytosis. *Am Fam Physician*. 2015;92(11):1004-1011.
- Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti SV. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1800(8):760-769. doi: 10.1016/j.bbagen.2010.03.011
- Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Ferritin in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2007;6(7):457-463. doi: 10.1016/j.autrev.2007.01.016
- Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):644-651. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208690
- Averill MM, Barnhart S, Becker L, Li X, Heinecke JW, Leboeuf RC, et al. S100A9 differentially modifies phenotypic states of neutrophils, macrophages, and dendritic cells: Implications for atherosclerosis and adipose tissue inflammation. *Circulation*. 2011;123(11):1216-1226. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.985523
- Mariani A, Marsili M, Nozzi M, Faricelli R, Chiarelli F, Breda L. Serum calprotectin: Review of its usefulness and validity in paediatric rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(1):109-114.
- Авдеева АС. Клиническое значение кальпротектина при ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(4):494-499. [Avdeeva AS. Clinical significance of calprotectin in rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):494-499 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-494-499
- Colafrancesco S, Priori R, Alessandri C, Perricone C, Pendolino M, Picarelli G, et al. IL-18 serum level in adult onset Still's disease: A marker of disease activity. *Int J Inflam*. 2012;2012:156890. doi: 10.1155/2012/156890

15. Мячикова ВЮ, Маслянский АЛ, Ткаченко ОЮ, Первакова МЮ, Кувардин ЕС, Лапин СВ. Сравнительный анализ концентраций провоспалительных цитокинов и гликозилированного ферритина у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4715. [Myachikova VYu, Maslyansky AL, Tkachenko OYu, Pervakova MYu, Kuvardin ES, Lapin SV. Comparative analysis of the concentrations of proinflammatory cytokines and glycosylated ferritin in patients with idiopathic recurrent pericarditis and adult-onset Still's disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4715 (In Russ.).] doi: 10.15829/1560-4071-2021-4715
16. Лапин СВ, Маслянский АЛ, Лазарева НМ, Васильева ЕЮ, Тотолян АА. Значение количественного определения прокальцитонина для диагностики септических осложнений у больных с аутоиммунными ревматическими заболеваниями. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013;1:28-33. [Lapin SV, Maslyansky AL, Lazareva NM, Vasilyeva YeYu, Totolyan AA. The value of quantitative analysis of procalcitonin in diagnostics of septic complications in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2013;1:28-33 (In Russ.).]
17. Namade B, Huang DT. Procalcitonin: Where are we now? *Crit Care Clin*. 2020;36(1):23-40. doi: 10.1016/j.ccc.2019.08.003
18. Буханова ДВ, Белов БС, Тарасова ГМ, Дилбарян АГ. Прокальцитонин тест в ревматологии. *Клиницист*. 2017;11(2):16-23. [Bukhanova DV, Belov BS, Tarasova GM, Dilbaryan AG. Procalcitonin testing in rheumatology. *The Clinician*. 2017;11(2):16-23 (In Russ.).] doi: 10.17650/1818-8338-2017-11-2-16-23
19. van Riel PL, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(5 Suppl 101):S40-S44.
20. Kedor C, Listing J, Zernicke J, Weiß A, Behrens F, Blank N, et al. Canakinumab for Treatment of Adult-Onset Still's Disease to Achieve Reduction of Arthritic Manifestation (CONSIDER): Phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, investigator-initiated trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):1090-1097. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217155
21. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carrette S, Décarry F, Salusinsky-Sternbach M, et al. Adult Still's disease: Manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1991;70(2):118-136.
22. Ruscitti P, Cipriani P, Masedu F, Iacono D, Ciccia F, Liakouli V, et al. Adult-onset Still's disease: Evaluation of prognostic tools and validation of the systemic score by analysis of 100 cases from three centers. *BMC Med*. 2016;14(1):194. doi: 10.1186/s12916-016-0738-8
23. Насонов ЕЛ, Фейст Е. Болезнь Стилла взрослых: новые горизонты. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):645-665. [Nasonov EL, Feist E. Adult Still's disease: New horizons. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):645-665 (In Russ.).] doi: 10.47360/1995-4484-2021-643-663
24. Потапенко ВГ, Первакова МЮ, Лапин СВ, Титов АК, Суркова ЕА, Петрова НН, и др. Роль фракционного анализа ферритина в диагностике вторичного гемофагоцитарного синдрома. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018;63(1):21-27. [Potapenko VG, Pervakova MY, Lapin SV, Titov AK, Surkova EA, Petrova NN, et al. The role of fraction analysis of ferritin in diagnostic of secondary hemophagocyte syndrome. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2018;63(1):21-27 (In Russ.).] doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-1-21-27
25. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World population ageing 2015 (ST/ESA/SER.A/390). 2015.
26. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev*. 2018;281(1):8-27. doi: 10.1111/imr.12621
27. Priori R, Colafrancesco S, Alessandri C, Minniti A, Perricone C, Iaiani G, et al. Interleukin 18: A biomarker for differential diagnosis between adult-onset Still's disease and sepsis. *J Rheumatol*. 2014;41(6):1118-1123. doi: 10.3899/jrheum.130575
28. Rau M, Schiller M, Krienke S, Heyder P, Lorenz H, Blank N. Clinical manifestations but not cytokine profiles differentiate adult-onset Still's disease and sepsis. *J Rheumatol*. 2010;37(11):2369-2376. doi: 10.3899/jrheum.100247
29. Scheinberg MA, Chapira E, Fernandes ML, Hubscher O. Interleukin 6: A possible marker of disease activity in adult onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 1996;14(6):653-655.
30. Zhang W, Yang T, Zhang H, Xu Y, Yang Q, Liu Q, et al. Biomarker screening and validation for the differentiation of bloodstream infection from adult-onset Still's disease: A prospective cohort study. *Cytokine*. 2021;146:155642. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155642

**Мячикова В.Ю.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7590-742X>

**Ткаченко О.Ю.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1479-6551>

**Лапин С.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

**Кувардин Е.С.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8598-0391>

**Маслянский А.Л.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2427-4148>

# Фенотипы ожирения и избыточного веса у пациентов с системной красной волчанкой, определявшиеся по индексу массы тела и уровню лептина в сыворотке крови: пилотное одномоментное исследование

Л.В. Кондратьева, Т.В. Попкова, Т.А. Панафидина, Ю.Н. Горбунова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

**Контакты:** Кондратьева Любовь Валерьевна, kondratyeva.liubov@yandex.ru  
**Contacts:** Liubov Kondrateva, kondratyeva.liubov@yandex.ru

Поступила 07.04.2022  
Принята 23.05.2022

**Цель** исследования – выделить фенотипы ожирения/избыточного веса у больных системной красной волчанкой (СКВ) на основании оценки индекса массы тела (ИМТ) и уровня лептина в сыворотке крови, а также уточнить взаимосвязи данных фенотипов с различными метаболическими нарушениями.

**Материал и методы.** В исследование включен 51 пациент с СКВ (48 женщин, 3 мужчины) без сахарного диабета. Медиана возраста составила 40 [31; 48] лет, длительности заболевания – 3,0 [0,6; 9,0] года. Глюкокортикоиды получали 84% больных, гидроксихлорохин – 76%, иммуносупрессанты – 20%, генно-инженерные биологические препараты – 10%. У всех пациентов рассчитывали ИМТ, определяли уровень лептина в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Гиперлептинемии соответствовали концентрации лептина >11,1 нг/мл у женщин и >5,6 нг/мл у мужчин.

Выделяли три основных фенотипа ожирения/избыточного веса: «классический» (ИМТ $\geq$ 25 кг/м<sup>2</sup> + гиперлептинемия); «здоровый» (ИМТ $\geq$ 25 кг/м<sup>2</sup>, без гиперлептинемии); «скрытый» или «латентный» (ИМТ<25 кг/м<sup>2</sup> + гиперлептинемия). Сочетание ИМТ<25 кг/м<sup>2</sup> и отсутствия гиперлептинемии соответствовало «нормальному весу».

**Результаты.** «Классический» фенотип ожирения/избыточного веса диагностирован у 22 (43%), «здоровый» – у 1 (2%), «скрытый» – у 14 (27,5%) больных СКВ. Медиана концентрации инсулина составляла 10,0 [7,5; 17,9] мкЕд/мл при «классическом» фенотипе; 8,3 [6,0; 11,9] мкЕд/мл – при «скрытом» фенотипе; 5,3 [4,2; 6,3] мкЕд/мл – при «нормальном весе» ( $p=0,001$ ). Медиана индекса HOMA-IR составляла 2,18 [1,70; 4,23], 1,78 [1,23; 2,41] и 1,18 [0,95; 1,52] соответственно ( $p=0,002$ ). Уровни глюкозы, общего холестерина, аполипопротеина В в указанных группах не различались. Концентрация мочевой кислоты была наибольшей в группе «классического» фенотипа (334 [365; 388] мкмоль/л), наименьшей – в группе «скрытого» ожирения/избыточного веса (257 [214; 296] мкмоль/л), промежуточной – в группе «нормального веса» (286 [236; 377] мкмоль/л) ( $p=0,04$ ).

**Заключение.** Для большинства больных СКВ характерен «классический» фенотип ожирения/избыточного веса, в то время как «здоровый» фенотип практически не встречается. У 27,5% пациентов подтверждено наличие «скрытого» фенотипа, который с точки зрения метаболических нарушений является промежуточной стадией между «нормальным весом» и «классическим» ожирением. Для своевременного проведения рациональной профилактики инсулинорезистентности, метаболического синдрома и связанных с ними осложнений необходимо активно выявлять «скрытый» фенотип.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, фенотипы, ожирение, избыточный вес, индекс массы тела, лептин, гиперлептинемия, инсулинорезистентность, HOMA-IR

**Для цитирования:** Кондратьева ЛВ, Попкова ТВ, Панафидина ТА, Горбунова ЮН. Фенотипы ожирения и избыточного веса у пациентов с системной красной волчанкой, определявшиеся по индексу массы тела и уровню лептина в сыворотке крови: пилотное одномоментное исследование. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(3):347–352.

## OBESITY AND OVERWEIGHT PHENOTYPES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS BASED ON BODY MASS INDEX AND SERUM LEPTIN LEVELS: A PILOT CROSS-SECTIONAL STUDY

Liubov V. Kondratyeva, Tatiana V. Popkova, Tatiana A. Panafidina, Yulia N. Gorbunova

**Objective** – to identify obesity/overweight phenotypes in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) based on the body mass index (BMI) and serum leptin levels assessment, and to clarify the relationship of these phenotypes with different metabolic disorders.

**Material and methods.** The study included 51 patients with SLE (48 women, 3 men) without diabetes mellitus. The median age of patients was 40 [31; 48] years, disease duration was 3.0 [0.6; 9.0] years. Glucocorticoids were received by 84% of patients, hydroxychloroquine – by 76%, immunosuppressants – by 20%, biological agents – by 10%. BMI was calculated and the fasting leptin level in serum was determined (ELISA) in all patients. Leptin concentrations >11.1 ng/ml in women and >5.6 ng/ml in men corresponded to hyperleptinaemia. There were three main obesity/overweight phenotypes: “classic” (BMI $\geq$ 25 kg/m<sup>2</sup> + hyperleptinemia), “healthy” (BMI $\geq$ 25 kg/m<sup>2</sup>, without hyperleptinemia), “hidden” or “latent” (BMI<25 kg/m<sup>2</sup> + hyperleptinemia), as well as “normal weight” (BMI<25 kg/m<sup>2</sup>, without hyperleptinemia).

**Results.** The “classic” phenotype of obesity/overweight was diagnosed in 22 (43%) patients, the “healthy” – in 1 (2%), the “hidden” – in 14 (27.5%) patients with SLE. Insulin concentrations were: 10.0 [7.5; 17.9]  $\mu$ U/mL

in the “classic” phenotype, 8.3 [6.0; 11.9]  $\mu\text{U}/\text{mL}$  in the “hidden” phenotype, and 5.3 [4.2; 6.3]  $\mu\text{U}/\text{mL}$  at “normal weight” ( $p=0.001$ ). HOMA-IR index were: 2.18 [1.70; 4.23], 1.78 [1.23; 2.41] and 1.18 [0.95; 1.52], respectively ( $p=0.002$ ). The levels of glucose, total cholesterol, ApoB did not differ in the groups. The uric acid concentrations were the highest in the “classic” phenotype group (334 [365; 388]  $\mu\text{mol}/\text{l}$ ), the lowest in the group of “hidden” obesity/overweight (257 [214; 296]  $\mu\text{mol}/\text{l}$ ), and intermediate in “normal weight” group (286 [236; 377]  $\mu\text{mol}/\text{l}$ ) ( $p=0.04$ ).

**Conclusion.** The majority of SLE patients had the “classic” obesity/overweight phenotype, while the “healthy” phenotype was extremely rare. In 27.5% of patients, the presence of a “latent” phenotype was confirmed, which, in terms of metabolic disorders, is an intermediate stage between “normal weight” and “classic” obesity. For rational and timely prevention of insulin resistance, metabolic syndrome and related complications, it is necessary to actively identify the “hidden” phenotype.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, phenotypes, obesity, overweight, body mass index, leptin, hyperleptinemia, insulin resistance, HOMA-IR  
**For citation:** Kondratyeva LV, Popkova TV, Panafidina TA, Gorbunova YuN. Obesity and overweight phenotypes in patients with systemic lupus erythematosus based on body mass index and serum leptin levels: a pilot cross-sectional study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(3):347–352 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-347-352

Развитие необратимых повреждений органов при системной красной волчанке (СКВ) значительно увеличивает риск летального исхода, ухудшает качество жизни и существенно повышает расходы на лечение. При прогнозировании неблагоприятных исходов предлагают учитывать различные параметры, включающие не только проявления СКВ, сахарный диабет, сердечно-сосудистые, онкологические и другие заболевания, но и индекс массы тела (ИМТ) [1].

Известно, что частота ожирения у больных СКВ в различных когортах колеблется от 28 до 50%, более трети пациентов имеют избыточный вес [2–4]. Несмотря на это, изучению данной патологии до последнего времени не уделяли большого внимания.

В клинической практике для диагностики избыточного веса и ожирения используют классификацию Всемирной организации здравоохранения, основанную на определении ИМТ. Однако известно, что у больных с хроническими, в том числе иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), ИМТ может неадекватно отражать истинное содержание жировой ткани в организме [5, 6]. В последнее время наряду с ИМТ все чаще стали учитывать наличие метаболического синдрома (МС) и выделять так называемые «метаболически здоровый» и «метаболически нездоровый» фенотипы ожирения, избыточного и нормального веса [7, 8]. Такое деление отражает ассоциированный с МС кардиометаболический риск. Для пациентов с высоким ИМТ без признаков МС характерна меньшая частота развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и сахарного диабета (СД) 2-го типа, чем для тех, у кого МС сочетается с нормальным весом. Однако и этот метод оценки фенотипов ожирения/избыточного веса может дать при ИВРЗ ложные результаты. Так, при СКВ повышение артериального давления и проатерогенные изменения липидного спектра могут быть следствием поражения почек, приема ингибиторов кальциневрина, высоких доз глюкокортикоидов (ГК), нестероидных противовоспалительных препаратов и могут быстро исчезать при разрешении нефрита и/или изменении терапии. Более того, при СКВ описаны случаи развития инсулинорезистентности (ИР) аутоиммунного генеза на фоне высокой активности заболевания [9, 10].

Для создания эффективных стратегий скрининга и раннего выявления лиц с высоким риском развития нарушений углеводного обмена и кардиоваскулярных катастроф при ИВРЗ необходим поиск новых подходов для выделения фенотипов ожирения и избыточного веса. Одним из выходов может быть использование в качестве очень раннего маркера «метаболического нездоровья»

уровня лептина в сыворотке крови. Известно, что синтез этого адипоцитокина в жировой ткани резко увеличивается при ожирении. Повышение его концентрации в крови в узких физиологических пределах ответственно за снижение аппетита. Предполагают, что гиперлептинемия сама по себе вызывает резистентность к лептину и связанные с этим нарушения обмена веществ [11].

**Целью** нашего исследования было выделение фенотипов ожирения/избыточного веса у больных системной красной волчанкой на основании оценки индекса массы тела и уровня лептина в сыворотке крови, а также уточнение взаимосвязи данных фенотипов с нарушениями углеводного, жирового и пуринового обмена.

## Материал и методы

В одномоментное исследование включен 51 пациент (48 женщин и 3 мужчины) с СКВ, находившийся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2019–2020 гг. и подписавший информированное согласие. Критериями включения были: возраст старше 18 лет; достоверный диагноз СКВ, соответствующий критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) 1997 г. [12, 13] и/или критериям SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [14]. Критериями исключения являлись: сопутствующий СД 1-го или 2-го типа в анамнезе; прием сахароснижающих препаратов в момент обследования; беременность/лактация.

Возраст пациентов колебался от 18 до 66 лет, длительность заболевания от момента постановки диагноза – от 0 до 31 года. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

**Таблица 1.** Характеристика больных СКВ, включенных в исследование ( $n=51$ )

Показатели	Значения
Возраст (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	40 [31; 48]
Женщины/мужчины, $n$	48/3
Длительность СКВ (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,0 [0,6; 9,0]
Проявления СКВ, $n$ (%):	
– поражение кожи	17 (33)
– алопеция	7 (14)
– язвы слизистых оболочек	2 (4)
– артрит	15 (29)
– серозит	5 (10)

Продолжение таблицы 1

Показатели	Значения
– нефрит	6 (12)
– нейropsychические нарушения	0
– гематологические нарушения	19 (37)
– изолированная положительная прямая проба Кумбса	3 (6)
Иммунологические нарушения, <i>n</i> (%):	
– повышение уровня АНФ	46 (90)
– повышение уровня аДНК	32 (63)
– повышение уровня аSm	1 (2)
– повышение уровня аФЛ	13 (26)
– гипокомплементемия	30 (59)
Активность СКВ, <i>n</i> (%):	
– ремиссия (SLEDAI-2K=0)	8 (16)
– низкая (SLEDAI-2K=1–5)	19 (37)
– средняя (SLEDAI-2K=6–10)	20 (39)
– высокая (SLEDAI-2K≥11)	4 (8)
SLEDAI-2K (баллы), Me [25-й; 75-й перцентили]	5 [2; 8]
ИП SLICC (баллы), Me [25-й; 75-й перцентили]	1 [0; 2]
Терапия:	
– прием ГК, <i>n</i> (%)	43 (84)
– суточная доза ГК в пересчете на преднизолон (мг), Me [25-й; 75-й перцентили]	10 [7,5; 12,5]
– длительность приема ГК (лет), Me [25-й; 75-й перцентили]	3 [0,9; 9,0]
– гидроксихлорохин, <i>n</i> (%)	39 (76)
– иммуносупрессанты, <i>n</i> (%)	10 (20)
– генно-инженерные биологические препараты (ритуксимаб, белимумаб), <i>n</i> (%)	5 (10)
Антифосфолипидный синдром, <i>n</i> (%)	10 (20)
Синдром Шёгрена, <i>n</i> (%)	13 (25)

**Примечание:** СКВ – системная красная волчанка; АНФ – антинуклеарный фактор; аДНК – антитела к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте; аSm – антитела к Sm-антигену; аФЛ – антифосфолипидные антитела; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index в модификации 2K; ИП SLICC – индекс повреждения Systemic Lupus International Collaborating Clinics; ГК – глюкокортикоиды

Пациенты, негативные по антинуклеарному фактору на момент включения в исследование, ранее были серопозитивны по данному показателю. Для оценки активности СКВ применяли индекс Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index в модификации 2K (SLEDAI-2K) [15], для оценки необратимых изменений – индекс повреждения (ИП) SLICC [16].

У всех пациентов измеряли рост, вес, рассчитывали ИМТ по формуле: ИМТ = вес (кг) / рост (м)<sup>2</sup>. С помощью метода иммуноферментного анализа определяли уровень лептина натошак (набор DBS, Diagnostics Biochem Canada Inc., Канада). Повышенной концентрацией лептина (гиперлептинемией) считали его уровень >11,1 нг/мл у женщин и >5,6 нг/мл у мужчин.

Выделяли три основных фенотипа ожирения/избыточного веса:

1) «классический», при котором значение ИМТ ≥25 кг/м<sup>2</sup> сочеталось с гиперлептинемией;

2) «здоровый», при котором ИМТ ≥25 кг/м<sup>2</sup> выявлялся при отсутствии гиперлептинемии;

3) «скрытый» или «латентный», представляющий собой сочетание ИМТ <25 кг/м<sup>2</sup> с увеличением концентрации лептина.

У пациентов с ИМТ <25 кг/м<sup>2</sup>, не имевших гиперлептинемии, диагностировали «нормальный вес».

Для диагностики метаболических нарушений исследовали натошак уровни глюкозы, общего холестерина, аполипопротеина В (АпоВ) (с использованием иммуноферментного анализа, наборы Assaypro LLC, США), иммунореактивного инсулина (набор Elecsys для электрохемилюминисцентного анализатора Cobas e411, Roche Diagnostics, Швейцария), мочевой кислоты в сыворотке крови. Рассчитывали индекс оценки гомеостатической модели резистентности к инсулину (НОМА-IR, Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) по формуле: НОМА-IR = глюкоза (ммоль/л) × инсулин (мкЕд/мл) / 22,5 [17]. Наличие ИР соответствовало значению индекса НОМА-IR ≥2,77.

Статистическая обработка полученных данных проведена на персональном компьютере с использованием методов параметрической и непараметрической статистики прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Для качественных признаков представлены абсолютные и относительные величины (*n*, %), для количественных – медиана, 25-й и 75-й перцентили. При сравнении двух независимых групп по качественным признакам применяли метод χ<sup>2</sup> (для малых частот – с поправкой Йетса); при сравнении по количественным признакам – критерий Манна – Уитни; при сравнении 3 групп – метод Краскела – Уоллеса. Взаимосвязь признаков оценивали с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена (*r*). Различия считались статистически значимыми при *p* < 0,05 (при множественных сравнениях с учетом поправки Бонферрони *p* < 0,017).

## Результаты

Медиана ИМТ у больных СКВ составила 24,7 [21,1; 27,1] кг/м<sup>2</sup>, уровня лептина – 28,0 [10,3; 80,8] нг/мл. ИМТ ≥25 кг/м<sup>2</sup> обнаружен у 23 (45%), гиперлептинемия – у 36 (71%) пациентов.

«Классический» фенотип ожирения/избыточного веса диагностирован у 22 (43%), «здоровый» – у 1 (2%), «скрытый» – у 14 (27,5%) больных СКВ (рис. 1).

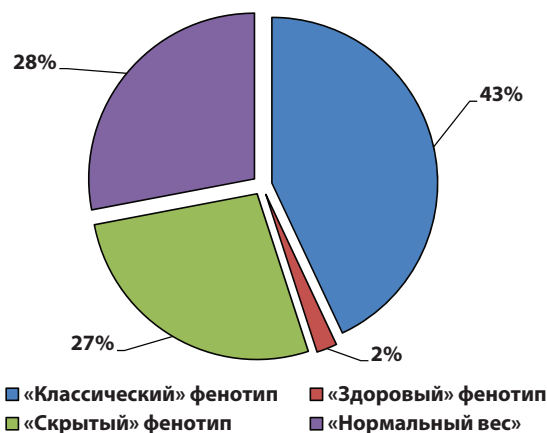


Рис. 1. Частота фенотипов ожирения/избыточного веса у больных СКВ



**Таблица 2.** Характеристика больных СКВ с «классическим» и «скрытым» фенотипами ожирения и с «нормальным весом»

Параметры	Фенотип ожирения/избыточного веса		«Нормальный вес» (n=14)
	«классический» (n=22)	«скрытый» (n=14)	
Возраст (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	45 [39; 53]*	36 [29; 40]	37 [26; 48]
Длительность СКВ (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [0,9; 11,0]	4,0 [3,0; 8,0]**	0,3 [0; 2,0]
SLEDAI-2K (баллы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	4 [2; 6]**	5 [2; 8]	8 [6; 8]
ИП SLICC (баллы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	1 [0; 2]	1 [0; 3]	0 [0; 1]
Прием ГК, n (%)	19 (86)	13 (93)	10 (71)
Длительность приема ГК (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [0,9; 11,0]	3,0 [2,0; 8,0]	1,3 [0,2; 8,0]
Суточная доза ГК в пересчете на преднизолон (мг), Ме [25-й; 75-й перцентили]	10 [5; 10]	10 [10; 13,8]	10 [5; 10]
Максимальная доза ГК за время болезни в пересчете на преднизолон (мг/сут.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	30 [22,5; 40]	50 [40; 60]**	27,5 [10; 40]
Гидроксихлорохин, n (%)	19 (86)	10 (71)	9 (64)
Иммуносупрессанты, n (%)	3 (14)	5 (36)	2 (14)
Генно-инженерные биологические препараты (ритуксимаб, белимумаб), n (%)	2 (9)	1 (7)	2 (14)

**Примечание:** СКВ – системная красная волчанка; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index в модификации 2K; ИП SLICC – индекс поврежденности Systemic Lupus International Collaborating Clinics; ГК – глюкокортикоиды; \* –  $p < 0,017$  по сравнению с «латентным» фенотипом; \*\* –  $p < 0,017$  по сравнению с нормальным весом

У пациентов моложе 45 лет (n=32) «классический» фенотип встречался в 10 (31%), «здоровый» – в 1 (3%), «скрытый» – в 12 (38%), «нормальный вес» – в 9 (28%) случаях. Среди лиц в возрасте 45 лет и старше (n=19) «классический» фенотип выявлен у 12 (63%), «скрытый» – у 2 (11%), «нормальный вес» – у 5 (26%) больных.

При проведении дисперсионного анализа пациенты из групп «классического», «скрытого» фенотипа ожирения/избыточного веса и «нормального веса» различались по возрасту ( $p=0,02$ ), длительности заболевания ( $p=0,02$ ), индексу SLEDAI-2K ( $p=0,01$ ), максимальной дозе ГК за все время болезни ( $p=0,01$ ) (табл. 2).

Единственным пациентом со «здоровым» фенотипом был мужчина 35 лет без вредных привычек с дебютом СКВ, начавший прием ГК за 2 недели до включения в исследование. Его ИМТ был равен 25,0 кг/м<sup>2</sup>, уровень лептина – 1,6 нг/мл, уровень АпоВ – 1,62 мг/мл, НОМА-IR – 1,13.

Уровни глюкозы, общего холестерина, АпоВ у больных с «классическим» и «скрытым» ожирением/избыточным весом и с «нормальным весом» оказались сходными; концентрации лептина ( $p < 0,0001$ ), инсулина ( $p=0,0014$ ), индекс НОМА-IR ( $p=0,0019$ ) в трех группах различались. ИР выявлена у 7 (32%) больных с «классическим»,

у 3 (21%) – со «скрытым» фенотипом и у 1 (7%) пациента с «нормальным весом» ( $p > 0,05$  при сравнении всех групп). Концентрация мочевой кислоты была наибольшей в группе «классического» фенотипа, а наименьшей – в группе «скрытого» ожирения ( $p=0,04$ ; табл. 3).

### Обсуждение

Избыточный вес и ожирение являются факторами риска ИР и МС. Частота ИР у больных СКВ составляет 14–49,1% [18–23], МС – 3,3–45,2% [24], а ожирения – 28–50% [2–4].

В ряде недавно опубликованных работ было продемонстрировано, что увеличение ИМТ при СКВ связано с негативным восприятием состояния здоровья самими пациентами. Так, у женщин ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> и высокий индекс массы жировой ткани ( $\geq 13$  кг/м<sup>2</sup>) ассоциировались с депрессией, болью и усталостью [4]. В другом исследовании избыточный вес и ожирение коррелировали с неблагоприятными физическими и психическими результатами оценки больными качества жизни, связанного со здоровьем, на фоне стандартной терапии и при использовании генно-инженерного биологического препарата

**Таблица 3.** Метаболические показатели у больных СКВ, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Параметры	Фенотип ожирения / избыточного веса		«Нормальный вес» (n=14)	p
	«классический» (n=22)	«скрытый» (n=14)		
Лептин, нг/мл	63,5 [38,8; 111,2]***	27,5 [16,7; 35,2]**	6,0 [4,5; 7,4]	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,0 [4,7; 5,3]	4,8 [4,5; 5,1]	5,0 [4,7; 5,4]	>0,05
Инсулин, мкЕд/мл	10,0 [7,5; 17,9]**	8,3 [6,0; 11,9]	5,3 [4,2; 6,3]	0,001
НОМА-IR	2,18 [1,70; 4,23]**	1,78 [1,23; 2,41]	1,18 [0,95; 1,52]	0,002
Общий холестерин, ммоль/л	4,9 [4,3; 6,2]	5,0 [4,6; 5,9]	4,1 [3,8; 5,4]	>0,05
АпоВ, мг/мл	1,53 [1,48; 1,70]	1,58 [1,49; 1,62]	1,52 [1,36; 1,65]	>0,05
Мочевая кислота, мкмоль/л	334 [365; 388]*	257 [214; 296]	286 [236; 377]	0,04

**Примечание:** НОМА-IR – индекс оценки гомеостатической модели резистентности к инсулину (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance); АпоВ – аполипопротеин В; \* –  $p < 0,017$  по сравнению с «латентным типом»; \*\* –  $p < 0,017$  по сравнению с нормальным весом

(белимуаба) [25]. В то же время получены противоречивые данные о влиянии ИМТ на активность СКВ [2, 26–28].

При СКВ из-за перераспределения жировой ткани в организме за счет увеличения доли висцерального жира, развития саркопении, нефрита, приема некоторых лекарственных препаратов ИМТ может оставаться низким, несмотря на наличие ИР, а выделение стандартных кардиометаболических фенотипов ожирения, основанных на критериях МС, затруднено. В нашем пилотном исследовании мы впервые предложили использовать для определения фенотипов ожирения и избыточного веса два показателя – ИМТ и лептин, повышение концентрации которого в крови связано с увеличением массы жировой ткани и наличием провоспалительной модели ее морфологической и функциональной перестройки.

В целом при СКВ преобладал «классический» фенотип ожирения/избыточного веса (43%), при котором ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> сопровождается гиперлептинемией. «Здоровый» фенотип (ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> без гиперлептинемии) диагностировали только у одного молодого пациента. «Скрытое» ожирение/избыточный вес (ИМТ  $< 25$  кг/м<sup>2</sup> в сочетании с гиперлептинемией) и «нормальный вес» (ИМТ  $< 25$  кг/м<sup>2</sup> без гиперлептинемии) встречались примерно в одинаковых пропорциях (по 27,5%). Интересно, что доля последнего практически не менялась с возрастом, тогда как «скрытый» фенотип наблюдали чаще у больных до 45 лет, а «классический» – в более старшей группе. По сравнению с пациентами с нормальным весом, при «классическом» ожирении/избыточном весе была ниже активность СКВ, при «скрытом» – больше длительность заболевания и максимальная доза ГК за весь период болезни. Кроме того, продемонстрировано прогрессивное увеличение уровня инсулина и индекса НОМА-IR при переходе от нормального веса к «скрытому», а затем – к «классическому» ожирению/избыточному весу.

Параллельно происходило нарастание, хотя и статистически не значимое, частоты ИР. В то же время концентрации общего холестерина и АпоВ в группах не различались, а гиперурикемия оказалась не характерна для «скрытого» фенотипа.

Таким образом, полученные данные подтверждают существование «скрытого» фенотипа как своеобразной ранней промежуточной стадии между «нормальным весом» и «классическим» ожирением при СКВ. Пациенты с этим фенотипом должны активно выявляться, так как развитие у них СД 2-го типа и ССО может быть предотвращено или отсрочено своевременным изменением образа жизни, без фармакологического и хирургического вмешательства, чего нередко не удается достичь при «классическом» ожирении.

#### Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### Источник финансирования

Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме «Персонализированный подход к диагностике и профилактике нарушений углеводного обмена и сердечно-сосудистых осложнений при РА и СКВ» (регистрационный номер АААА-А20-120051490038-7).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Асеева ЕА, Никишина НЮ, Меснянкина АА, Соловьев СК, Исаева БШ, Койлубаева ГМ, и др. Индекс прогнозирования неблагоприятных исходов системной красной волчанки. *Современная ревматология*. 2021;15(3):98–102. [Aseeva EA, Nikishina NYu, Mesnyankina AA, Solovyev SK, Isaeva BS, Koilubaeva GM, et al. Forecasting index of unfavorable outcomes of systemic lupus erythematosus. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(3):98–102 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-3-98-102
2. Teh P, Zakhary B, Sandhu VK. The impact of obesity on SLE disease activity: Findings from the Southern California Lupus Registry (SCOLR). *Clin Rheumatol*. 2019;38(2):597–600. doi: 10.1007/s10067-018-4336-3
3. Borges MC, dos Santos F de M, Telles RW, Lanna CC, Correia MI. Nutritional status and food intake in patients with systemic lupus erythematosus. *Nutrition*. 2012;28(11-12):1098–1103. doi: 10.1016/j.nut.2012.01.015
4. Patterson SL, Schmajuk G, Jafri K, Yazdany J, Katz P. Obesity is independently associated with worse patient-reported outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(1):126–133. doi: 10.1002/acr.23576
5. Katz P, Gregorich S, Yazdany J, Trupin L, Julian L, Yelin E, et al. Obesity and its measurement in a community-based sample of women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(2):261–268. doi: 10.1002/acr.20343
6. Elkan AC, Engvall IL, Cederholm T, Hafström I. Rheumatoid cachexia, central obesity and malnutrition in patients with low-active rheumatoid arthritis: Feasibility of anthropometry, Mini Nutritional Assessment and body composition techniques. *Eur J Nutr*. 2009;48(5):315–322. doi: 10.1007/s00394-009-0017-y
7. Шляхто ЕВ, Недогода СВ, Конради АО, Баранова ЕИ, Фомин ВВ, Верткин АЛ, и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(4):7–13. [Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, Baranova EI, Fomin VV, Vertkin AL, et al. The concept of novel national clinical guidelines on obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(4):7–13 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2016-4-7-13
8. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004). *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1617–1624. doi: 10.1001/archinte.168.15.1617
9. Kawashiri SY, Kawakami A, Fujikawa K, Iwamoto N, Aramaki T, Tamai M, et al. Type B insulin resistance complicated with systemic lupus erythematosus. *Intern Med*. 2010;49(5):487–490. doi: 10.2169/internalmedicine.49.2746
10. Eriksson JW, Bremell T, Eliasson B, Fowelin J, Fredriksson L, Yu ZW. Successful treatment with plasmapheresis, cyclophosphamide, and cyclosporine A in type B syndrome of insulin resistance. *Case report. Diabetes Care*. 1998;21(8):1217–1220. doi: 10.2337/diacare.21.8.1217
11. Zhao S, Kusminski CM, Elmquist JK, Scherer PE. Leptin: Less is more. *Diabetes*. 2020;69(5):823–829. doi: 10.2337/dbi19-0018
12. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1271–1277. doi: 10.1002/art.1780251101

13. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928
14. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677–2686. doi: 10.1002/art.34473
15. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29(2):288–291.
16. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39(3):363–369. doi: 10.1002/art.1780390303
17. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412–419. doi: 10.1007/BF00280883
18. Quevedo-Abeledo JC, Sánchez-Pérez H, Tejera-Segura B, de Armas-Rillo L, Ojeda S, Erausquin C, et al. Higher prevalence and degree of insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis than in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2021;48(3):339–347. doi: 10.3899/jrheum.200435
19. Chung CP, Oeser A, Solus JF, Gebretsadik T, Shintani A, Avalos I, et al. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum.* 2008;58(7):2105–2112. doi: 10.1002/art.23600
20. Sada KE, Yamasaki Y, Maruyama M, Sugiyama H, Yamamura M, Maeshima Y, et al. Altered levels of adipocytokines in association with insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2006;33(8):1545–1552.
21. Santos MJ, Vinagre F, Silva JJ, Gil V, Fonseca JE. Cardiovascular risk profile in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: A comparative study of female patients. *Acta Reumatol Port.* 2010;35(3):325–332.
22. Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Martínez-Bordonado J, Navarrete-Navarrete N, Díaz-Chamorro A, Olvera-Porcel C, et al. Association between low 25-hydroxyvitamin D, insulin resistance and arterial stiffness in nondiabetic women with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2015;24(2):155–163. doi: 10.1177/0961203314551811
23. Contreras-Haro B, Hernandez-Gonzalez SO, Gonzalez-Lopez L, Espinel-Bermudez MC, Garcia-Benavides L, Perez-Guerrero E, et al. Fasting triglycerides and glucose index: A useful screening test for assessing insulin resistance in patients diagnosed with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Diabetol Metab Syndr.* 2019;11:95. doi: 10.1186/s13098-019-0495-x
24. Sun C, Qin W, Zhang YH, Wu Y, Li Q, Liu M, et al. Prevalence and risk of metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(8):917–928. doi: 10.1111/1756-185X.13153
25. Borg A, Gomez A, Cederlund A, Cobar F, Qiu V, Lindblom J, et al. Contribution of abnormal BMI to adverse health-related quality of life outcomes after a 52-week therapy in patients with SLE. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(9):4205–4217. doi: 10.1093/rheumatology/keaa909
26. Rizk A, Gheita TA, Nassef S, Abdallah A. The impact of obesity in systemic lupus erythematosus on disease parameters, quality of life, functional capacity and the risk of atherosclerosis. *Int J Rheum Dis.* 2012;15(3):261–267. doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01698.x
27. Chaiamnuay S, Bertoli AM, Fernández M, Apte M, Vilá LM, Reveille JD, et al.; LUMINA Study Group. The impact of increased body mass index on systemic lupus erythematosus: Data from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINA XLVI) [corrected]. *J Clin Rheumatol.* 2007;13(3):128–133. doi: 10.1097/RHU.0b013e3180645865
28. Kang JH, Xu H, Choi SE, Park DJ, Lee JK, Kwok SK, et al. Obesity increases the incidence of new-onset lupus nephritis and organ damage during follow-up in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2020;29(6):578–586. doi: 10.1177/0961203320913616

Кондратьева Л.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1147-5936>

Попкова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>

Панафидина Т.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1053-6952>

Горбунова Ю.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2024-6927>

# Антитела к домену I $\beta_2$ -гликопротеина 1 у пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой

Ф.А. Чельдиева<sup>1,2</sup>, Т.М. Решетняк<sup>1,2</sup>, М.В. Черкасова<sup>1</sup>, С.И. Глухова<sup>1</sup>, А.М. Ли́ла<sup>1,2</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

**Цель** исследования – определить клиническую значимость IgG-антител к домену I  $\beta_2$ -гликопротеина 1 (анти- $\beta_2$ -ГП1DI), не входящих в классификационные критерии, при антифосфолипидном синдроме (АФС) в сочетании с системной красной волчанкой (СКВ) и при первичном АФС (пАФС).

**Материалы и методы.** В основную группу были включены 187 пациентов, имевших пАФС, АФС в сочетании с СКВ либо СКВ без АФС: 52 пациента – с пАФС; 12 – с «вероятным» АФС; 59 – с СКВ+АФС; 64 – с СКВ без АФС. В группу сравнения вошли 49 пациентов с амбулаторного приема с направительным диагнозом АФС, который не был подтвержден. 100 относительно здоровых лиц составили группу контроля. Пациентам с пАФС, АФС+СКВ и СКВ без АФС проводилось определение IgG/IgM-антител к кардиолипину и IgG/IgM-антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 с использованием иммуноферментного анализа. У всех пациентов и в группе контроля определялось содержание IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI с помощью хемилюминесцентного анализа.

**Результаты.** IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI выявлялись у 37 (71%) из 52 пациентов с первичным пАФС, у 6 (50%) из 12 пациентов с вероятным АФС, у 42 (71%) из 59 пациентов с СКВ+АФС, у 17 (26%) из 64 пациентов с СКВ, у 1 (2%) пациента из группы сравнения и ни у одного – из группы контроля. При пАФС и СКВ+АФС IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI встречались статистически значимо чаще, чем при СКВ без АФС ( $p=0,0002$  и  $p=0,0001$  соответственно). Выявлена взаимосвязь анти- $\beta_2$ -ГП1DI с клиническими проявлениями АФС (тромбозами ( $p=0,001$ ) и акушерской патологией ( $p=0,04$ )). Позитивные значения IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI статистически значимо чаще выявлялись у пациентов с артериальными тромбозами ( $p=0,002$ ) и с акушерской патологией на поздних сроках гестации ( $p=0,01$ ). Отмечается высокая специфичность анти- $\beta_2$ -ГП1DI для диагноза и клинических проявлений АФС несмотря на низкую чувствительность: специфичность для тромбозов составила 84%, для акушерской патологии – 94%, для диагноза АФС – 89%. Изолированная позитивность по IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI выявлялась редко (в 2% случаев) и не ассоциировалась с проявлениями АФС.

**Заключение.** Частота выявления IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI у пациентов с АФС была выше, чем при СКВ без АФС, в группе сравнения и в контроле. Позитивные значения IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI статистически значимо ассоциировались с тромботическими осложнениями и с акушерской патологией. Специфичность IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI для АФС и его клинических проявлений (тромбозов и акушерской патологии) была выше чувствительности и составляла 89%, 84% и 94% соответственно.

**Ключевые слова:** антифосфолипидные антитела, антифосфолипидный синдром, антитела к домену I  $\beta_2$ -гликопротеина 1, патология беременности, тромбозы

**Для цитирования:** Чельдиева ФА, Решетняк ТМ, Черкасова МВ, Глухова СИ, Ли́ла АМ, Насонов ЕЛ. Антитела к домену I  $\beta_2$ -гликопротеина 1 у пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):353–359.

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

## ANTIBODIES TO DOMAIN I $\beta_2$ -GLYCOPROTEIN 1 IN PATIENTS WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Fariza A. Cheldieva<sup>1,2</sup>, Tatiana M. Reshetnyak<sup>1,2</sup>, Mariya V. Cherkasova<sup>1</sup>, Svetlana I. Glukhova<sup>1</sup>, Alexander M. Lila<sup>1,2</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1</sup>

The study of antiphospholipid antibodies (aPL), not included in the Sydney diagnostic criteria, in antiphospholipid syndrome (APS) and systemic lupus erythematosus (SLE) is poorly understood.

**The aim** of this study – to determine the clinical significance of IgG antibody testing for domain I  $\beta_2$ -glycoprotein 1 ( $\beta_2$ -GP1DI) – IgG anti- $\beta_2$ -GP1DI in patients with APS with and without SLE.

**Materials and methods.** The study included 187 patients with APS with or without SLE, 49 patients formed a comparison group, and 100 relatively healthy individuals formed a control group. IgG/IgM antibodies to cardiolipin and IgG/IgM anti- $\beta_2$ -GP1 were determined by enzyme immunoassay (ELISA) in patients with or without APS, and IgG anti- $\beta_2$ -GP1DI was determined by chemiluminescence assay in all patients and controls.

**Results.** IgG anti- $\beta_2$ -GP1DI was detected in 37 (71%) of 52 patients with primary APS (PAPS), in 6 (50%) of 12 patients with probable APS, in 42 (71%) of 59 patients with SLE+APS, in 17 (26%) of 64 patients with SLE, in 1 (2%) of comparison group and in none of control group. IgG anti- $\beta_2$ -GP1DI was significantly associated with PAPS and SLE+APS compared with patients with SLE ( $p=0.0002$  and  $p=0.0001$ , respectively). The association of IgG anti- $\beta_2$ -GP1DI with clinical manifestations of APS (thrombosis ( $\chi^2=9.69$ ;  $p=0.001$ ) and obstetric pathology ( $\chi^2=4.19$ ;  $p=0.04$ )) was detected. There was a significant association of IgG anti- $\beta_2$ -GP1DI with arterial thrombosis ( $\chi^2=8.84$ ;  $p=0.002$ ) and with late gestational obstetric pathology ( $\chi^2=6.35$ ;  $p=0.01$ ). High specificity of IgG anti- $\beta_2$ -GP1DI depending on the diagnosis and clinical manifestations of APS was noted despite low sensitivity: specificity for thrombosis was 84%, for obstetric pathology – 94%, for APS – 89%. Isolated IgG anti- $\beta_2$ -GP1DI positivity was reported in 2% of 50 aPL negative patients and was not associated with APS manifestations.

**Conclusion.** The frequency of IgG anti- $\beta_2$ -GP1DI detection was higher in patients with APS compared to patients with SLE, comparison group and control ( $p<0.05$ ). Positive IgG anti- $\beta_2$ -GP1DI values were significantly associated with thrombotic complications and with obstetric pathology ( $\chi^2=8.84$ ;  $p=0.002$  and  $\chi^2=6.35$ ;  $p=0.01$ ). Specificity

**Контакты:**

Решетняк Татьяна  
Магомедалиевна,  
t\_reshetnyak@yahoo.com  
**Contacts:**  
Tatyana Reshetnyak,  
t\_reshetnyak@yahoo.com

Поступила 20.02.2022

Принята 23.05.2022

of IgG anti- $\beta_2$ -GPI1 for APS and its clinical manifestations (thrombosis and obstetric pathology) was higher than sensitivity: 89%, 94%, and 84%, respectively.

**Key words:** antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome, antibodies to domain I  $\beta_2$ -glycoprotein 1, pregnancy morbidity, thrombosis

**For citation:** Cheldieva FA, Reshetnyak TM, Cherkasova MV, Glukhova SI, Lila AM, Nasonov EL. Antibodies to domain I  $\beta_2$ -glycoprotein 1 in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus.

*Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(3):353–359 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-353-359

**Введение**

Антифосфолипидный синдром (АФС) – симптомокомплекс, представленный рецидивирующими тромбозами (артериальными и/или венозными) и акушерской патологией (чаще – синдромом потери плода), связанный с синтезом антител, реагирующих с широким спектром фосфолипидов (ФЛ) и ФЛ-связывающих белков [1–4]. Для диагностики АФС разработаны классификационные критерии, включающие, наряду с клиническими проявлениями (тромбозы, акушерская патология), обнаружение антител к ФЛ (аФЛ), к которым относятся IgG/IgM-антитела к кардиолипину (аКЛ), IgG/IgM-антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 (анти- $\beta_2$ -ГП1) и волчаночный антикоагулянт (ВА) [5, 6]. Определение перечисленных аФЛ имеет значение не только для подтверждения диагноза АФС, но и для оценки риска рецидивирования тромбозов [7–9]. Для улучшения лабораторной диагностики АФС и стратификации риска развития тромбозов активно изучаются так называемые «некритериальные» аФЛ, к которым в первую очередь относятся антитела к домену I  $\beta_2$ -гликопротеина 1 (анти- $\beta_2$ -ГП1DI) [10–25].  $\beta_2$ -гликопротеин 1 ( $\beta_2$ -ГП1), или аполипопротеин Н, являющийся

«кофактором» при определении аКЛ, состоит из 5 доменов [ $2_3$ – $2_5$ ]. Антитела, распознающие специфический эпитоп (G40-R43) домена I, ассоциируются с развитием АФС [11–13, 15, 16, 19, 22].

**Целью** исследования было изучение клинического значения IgG-антител к домену I  $\beta_2$ -гликопротеина 1 при антифосфолипидном синдроме в сочетании с системной красной волчанкой и при первичном антифосфолипидном синдроме.

**Материалы и методы**

В основную группу включено 187 пациентов, имевших первичный АФС (пАФС), АФС в сочетании с системной красной волчанкой (СКВ) или СКВ без АФС: 52 пациента с пАФС; 12 – с «вероятным» АФС; 59 – с СКВ+АФС; 64 – с СКВ без АФС (табл. 1). Группу контроля составили 100 здоровых доноров. В группу сравнения вошли 49 пациентов с амбулаторного приёма с направительным диагнозом АФС, который не был подтвержден: у 7 из них был тромбоз без аФЛ; у 10 – ревматоидный артрит; у 15 – болезнь Бехчета; у 12 – системная склеродермия; у 2 – беременность;

**Таблица 1.** Характеристика пациентов основной группы

Параметры	пАФС (n=52)	Вероятный АФС (n=12)	СКВ+АФС (n=59)	СКВ (n=64)
Возраст (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	38,0 [32,5–43,0]	34,0 [29,5–44,5]	40,0 [33,0–47,0]	31,5 [24,0–40,5]*
Длительность заболевания (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	8,4 [3,1–13,5]	0,9 [0,3–2,1]**	15,0 [7,3–21,0]	4,0 [1,6–8,0]***
Пол: женщины/мужчины, n (%)	29 (56)/23 (44)	10 (83)/2 (17)	47 (80)/12 (20)	56 (87,5)/8 (12,5)
Тромбоз в анамнезе, n (%)	Артериальный	26 (50)	1 (8)	27 (46)
	Венозный	31 (60)	1 (8)	36 (61)
Акушерская патология****, n (%) / n	19 (95)/20	1 (50)/2	26 (84)/31	7 (44)/16
IgG аКЛ, n (%)	37 (71)	7 (58)	39 (66)	8 (12,5)
IgM аКЛ, n (%)	12 (23)	3 (25)	10 (17)	7 (11)
IgG анти- $\beta_2$ -ГП1, n (%)	36 (69)	7 (58)	44 (75)	9 (14)
IgM анти- $\beta_2$ -ГП1, n (%)	12 (23)	5 (42)	12 (20)	7 (11)
Волчаночный антикоагулянт*****, n (%) / n	7 (87,5)/8	8 (89)/9	10 (71)/14	5 (21)/24

**Примечание:** пАФС – первичный антифосфолипидный синдром; АФС – антифосфолипидный синдром; СКВ – системная красная волчанка; аКЛ – антитела к кардиолипину; анти- $\beta_2$ -ГП1 – антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину 1; \* –  $p=0,01$  по сравнению с СКВ+АФС; \*\* –  $p=0,01$  по сравнению с пАФС и  $p=0,000001$  по сравнению с СКВ+АФС; \*\*\* –  $p=0,000001$  по сравнению с СКВ+АФС; \*\*\*\* – акушерская патология рассчитана из числа женщин, имевших беременность на фоне заболевания (до косой черты – число и % женщин с акушерской патологией, после косой черты – число женщин, имевших беременность на фоне заболевания); \*\*\*\*\* – исследование волчаночного антикоагулянта (ВА) проводилось у пациентов, не получавших антикоагулянтную терапию (до косой черты – число и % пациентов, позитивных по ВА, после косой черты – число пациентов, которым проводилось определение ВА); позитивность по IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 приведена по данным иммуноферментного анализа

у 2 – полимиозит; у 1 – эндартериит Бюргера. Диагноз СКВ соответствовал критериям Американской коллегии ревматологов 1997 г. [26], диагноз АФС – международным критериям [5]. При отсутствии признаков других заболеваний у больных, соответствующих критериям АФС, ставился диагноз пАФС. При стойкой позитивности по аФЛ и/или наличии внекритериальных проявлений заболевания (ливе-до, тромбоцитопения, микроангиопатия головного мозга и др.) при исключении других ревматических заболеваний и заболеваний, способствующих выработке аФЛ, диагностировался вероятный АФС.

Всем пациентам проводилось определение IgG/IgM аКЛ, IgG/IgM анти-β<sub>2</sub>-ГП1Д1 методом иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом анализаторе Alegria (Orgentec Diagnostika GmbH, Германия) с набором реагентов для определения антител производства «Orgentec Diagnostika GmbH» (Германия) согласно инструкции фирмы-изготовителя.

IgG анти-β<sub>2</sub>-ГП1Д1 определяли методом хемилуминесцентного анализа (ХЛА) с помощью аппарата BIO-FLASH® (Biokit S.A, Испания). Для определения IgG анти-β<sub>2</sub>-ГП1Д1 использовался набор реагентов QUANTA Flash® (США). IgG анти-β<sub>2</sub>-ГП1Д1 измерялись в хемилуминесцентных единицах (CU, chemiluminescent units). Позитивными, согласно рекомендации фирмы-изготовителя реагентов, считались уровни >19 CU.

Исследование ВА проводилось на автоматическом коагулометре фирмы «Siemens Healthcare» (Германия) с использованием скринингового (ВА1) и подтверждающего (ВА2) тестов. ВА определялся только у 55 пациентов (у оставшихся 132 пациентов определение ВА было невозможно в связи с терапией антикоагулянтами).

При статистической обработке результатов для описания количественных переменных использовалась медиана (Me), 25-й и 75-й процентиля; для качественных переменных – частота. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для количественных переменных проводили тест на нормальность распределения. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального при сравнении двух групп, использовали критерий Манна – Уитни. Для оценки различий по частоте признаков использовали  $\chi^2$  (критерий Пирсона). Позитивная предсказательная ценность (ППЦ) рассчитывалась по формуле [27]:

$$ППЦ = \frac{\text{число истинно положительных результатов}}{\text{число истинно положительных результатов} + \text{число ложноположительных результатов}}$$

Отрицательная предсказательная ценность (ОПЦ) рассчитывалась по формуле [27]:

$$ОПЦ = \frac{\text{число истинно отрицательных результатов}}{\text{число истинно отрицательных результатов} + \text{число ложноотрицательных результатов}}$$

Отношение правдоподобия (ОП) для положительного результата теста рассчитывалось по формуле [28]:

$$ОП = \frac{\text{чувствительность}}{1 - \text{специфичность}}$$

ОП, равное 1, означает, что вероятность положительного результата теста у больного такая же, как и вероятность положительного результата теста у здорового.

Использовался пакет статистического анализа данных Statistica 10.0 for Windows (StatSoft Inc., США) и SPSS Statistics 13.0 for Windows (IBM Corp., США), VassarStats (США).

### Результаты

IgG анти-β<sub>2</sub>-ГП1Д1 выявлялись у 37 (71%) из 52 пациентов с пАФС; у 6 (50%) из 12 – с вероятным АФС; у 42 (71%) из 59 – с СКВ+АФС; у 17 (26%) из 64 с СКВ; у 1 (2%) из группы сравнения (пациент с высокой активностью ревматоидного артрита); ни одного человека из группы контроля. У пациентов с первичным АФС и СКВ+АФС позитивные значения IgG анти-β<sub>2</sub>-ГП1Д1 выявлялись статистически значимо чаще, чем у пациентов с СКВ без АФС ( $p=0,0002$  и  $p=0,0001$  соответственно). Уровни IgG анти-β<sub>2</sub>-ГП1Д1 у пациентов с пАФС, вероятным АФС, СКВ+АФС, и СКВ были статистически значимо выше, чем в группе контроля ( $p < 0,000001$ ,  $p=0,03$ ,  $p < 0,000001$  и  $p=0,02$  соответственно) (рис. 1). У пациентов с пАФС и СКВ+АФС уровни IgG анти-β<sub>2</sub>-ГП1Д1 были статистически значимо выше, чем при СКВ без АФС ( $p=0,001$  и  $p=0,000005$  соответственно) и в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

В зависимости от обнаружения IgG анти-β<sub>2</sub>-ГП1Д1 пациенты с АФС были разделены на две группы: первая включала пациентов с положительными, вторая –

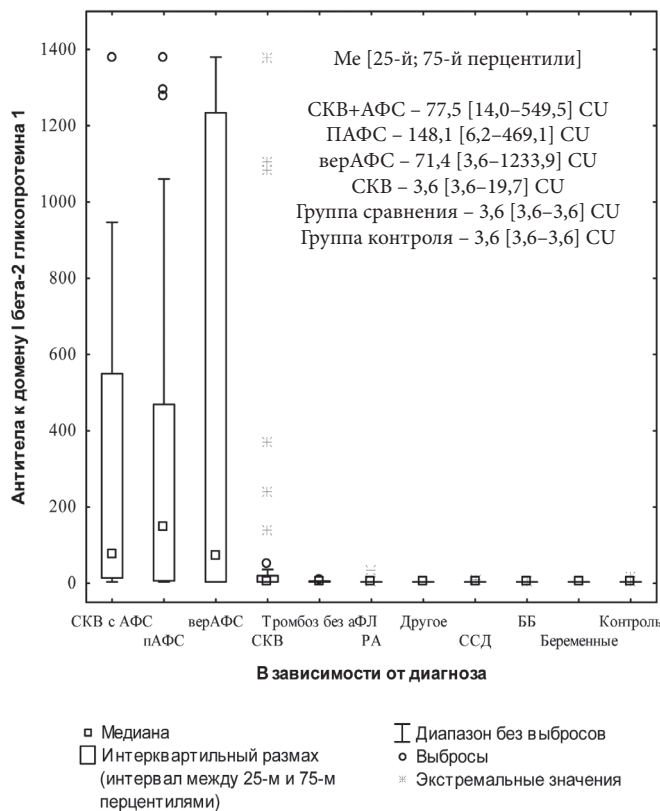


Рис. 1. Уровни IgG анти-β<sub>2</sub>-ГП1Д1: СКВ – системная красная волчанка; АФС – антифосфолипидный синдром; пАФС – первичный антифосфолипидный синдром; верАФС – вероятный антифосфолипидный синдром; аФЛ – антифосфолипидные антитела; РА – ревматоидный артрит; ССД – системная склеродермия; ББ – болезнь Бехчета; другое – 2 пациента с полимиозитом (у одного из которых был тромбоз) и 1 пациент с эндартериитом Бюргера

с отрицательными результатами определения IgG анти-β<sub>2</sub>-ГП1DI (табл. 2).

**Таблица 2.** Клинические признаки АФС в зависимости от результатов определения IgG анти-β<sub>2</sub>-ГП1DI

Клинические проявления		IgG анти-β <sub>2</sub> -ГП1DI (+),	IgG анти-β <sub>2</sub> -ГП1DI (-),	χ <sup>2</sup> ; p ОШ [95% ДИ]
		n (%) (n=102)	n (%) (n=85)	
Тромбоз	есть	72 (71)	41 (48)	<b>9,69; 0,001</b> <b>2,63 [1,42-4,76]</b>
	нет	30 (29)	44 (52)	
Артериальные тромбозы	есть	41 (40)	17 (20)	<b>8,84; 0,002</b> <b>2,70 [1,38-5,26]</b>
	нет	61 (60)	68 (80)	
Венозные тромбозы	есть	49 (48)	31 (36)	2,53; 0,11 1,61 [0,90-2,94]
	нет	53 (52)	54 (64)	
Акушерская патология*	есть	32 (86); n=37	21 (66); n=32	<b>4,19; 0,04</b> <b>3,44 [1,02-11,11]</b>
	нет	5 (14)	11 (34)	

**Примечание:** анти-β<sub>2</sub>-ГП1DI – антитела к домену I β<sub>2</sub>-гликопротеина 1; n – число пациентов; χ<sup>2</sup> – критерий согласия Пирсона; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; \* – акушерская патология рассчитана из числа женщин, имевших беременность на фоне заболевания

Обнаружение IgG анти-β<sub>2</sub>-ГП1DI ассоциировалось с тромбозами и акушерской патологией; риск развития клинических проявлений АФС составил соответственно 2,63 и 3,44 (табл. 2). Прослеживается статистически значимая связь между обнаружением IgG анти-β<sub>2</sub>-ГП1DI и развитием артериальных тромбозов, в том числе острого нарушения мозгового кровообращения (p=0,003), а также с развитием акушерской патологии (p=0,04), в первую очередь эклампсии/преэклампсии и фетоплацентарной недостаточности на поздних сроках гестации (p=0,01).

В целом обнаружение IgG анти-β<sub>2</sub>-ГП1DI статистически значимо ассоциировалось с АФС (p<0,0001). Риск развития АФС у позитивных по IgG анти-β<sub>2</sub>-ГП1DI пациентов был в 5,88 раза выше, чем у пациентов с отрицательными результатами определения этих антител.

Чувствительность и специфичность IgG анти-β<sub>2</sub>-ГП1DI была оценена по ROC-кривым (рис. 2) в зависимости от наличия тромбозов, акушерской патологии и достоверного антифосфолипидного синдрома. Площадь под ROC-кривой в зависимости от тромбозов составила 0,777 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 0,720–0,835), от акушерской

патологии – 0,814 (95% ДИ: 0,732–0,897), от диагноза АФС – 0,838 (95% ДИ: 0,787–0,889) (p=0,0001).

По данным ROC-кривых были рассчитаны чувствительность и специфичность, позитивная и отрицательная предсказательные ценности (ППЦ и ОПЦ) и отношение правдоподобия (ОП) для АФС и его клинических проявлений – тромбоза и акушерской патологии (табл. 3).

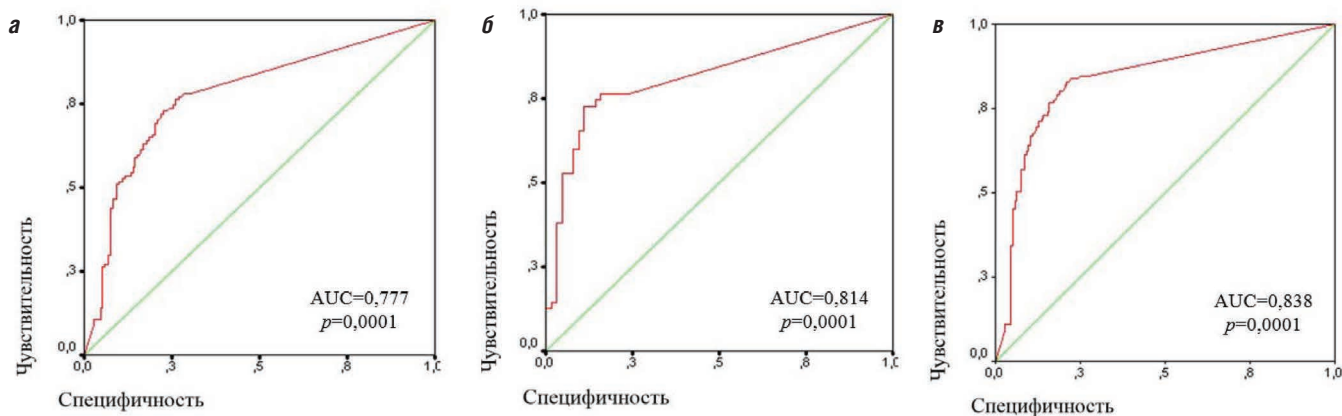
**Таблица 3.** Результаты ROC-анализа

Показатели	Тромбозы	Акушерская патология	Диагноз АФС	
			Чувствительность (%)	Специфичность (%)
IgG анти-β <sub>2</sub> -ГП1DI	Чувствительность (%)	54	53	71
	Специфичность (%)	84	94	89
	ОП	3,705	12,5	5,461
	ППЦ (%)	70	86	76
	ОПЦ (%)	77	72	86

**Примечание:** АФС – антифосфолипидный синдром; анти-β<sub>2</sub>-ГП1DI – антитела к домену I β<sub>2</sub>-гликопротеина 1; ОП – отношение правдоподобия; ППЦ – позитивная предсказательная ценность; ОПЦ – отрицательная предсказательная ценность

Обнаружение IgG анти-β<sub>2</sub>-ГП1DI для акушерской патологии имело более высокую специфичность, чем для тромбозов и достоверного диагноза АФС. Вероятность акушерской патологии у пациентов, позитивных по IgG анти-β<sub>2</sub>-ГП1DI, по ОП была выше в 12,5 раза, по ППЦ – на 86%, чем при их отсутствии (табл. 3). Риск тромбоза у позитивных по IgG анти-β<sub>2</sub>-ГП1DI пациентов был в 3,7 раза выше, чем при отсутствии этих антител. Вероятность АФС при наличии IgG анти-β<sub>2</sub>-ГП1DI была в 5,461 раза выше, чем при их отсутствии. Вероятность наличия АФС при позитивности по IgG анти-β<sub>2</sub>-ГП1DI составляет 71%, а вероятность отсутствия АФС при отрицательных результатах определения IgG анти-β<sub>2</sub>-ГП1DI – 87%.

У 50 (29%) из 187 пациентов основной группы аФЛ, входящие в критерии АФС, отсутствовали. Изолированная позитивность IgG анти-β<sub>2</sub>-ГП1DI у пациентов, не имеющих классических аФЛ, встречалась в 2% (у 1 пациента из 50) в ХЛА. У 1 больной СКВ с негативными результатами определения классических аФЛ в ХЛА уровень IgG анти-β<sub>2</sub>-ГП1DI составил 36,0 SU. У нее не отмечалось клинических проявлений АФС и регистрировалась панцитопения в рамках активности СКВ.



**Рис. 2.** ROC-кривые в зависимости от тромбозов (а), акушерской патологии (б), достоверного антифосфолипидного синдрома (в): AUC – площадь под кривой (area under curve)

## Обсуждение

Анти- $\beta_2$ -ГП1 представляют собой гетерогенную популяцию аутоантител, реагирующую с самим  $\beta_2$ -ГП1 или комплексом  $\beta_2$ -ГП1 с анионными ФЛ [23, 29].  $\beta_2$ -ГП1 – высококонсервативный белок плазмы (содержит 326 аминокислот, составляющих 5 доменов (short consensus repeat) и в зависимости от характера связывания с анионными ФЛ образует циркулярную или линейную формы [25, 29, 30]. Домен 5 содержит несколько гидрофобных остатков и обладает высокой гибкостью, благодаря чему имеет способность взаимодействовать с анионными ФЛ, экспрессирующимися на плазматической мембране. Это приводит к высвобождению «скрытого» (cryptic) эпитопа в домене I, обладающего потенциальной «аутоантигенной» активностью [30, 31], поскольку аутоантитела, присутствующие в сыворотках пациентов с АФС, реагируют с этим эпитопом в большей степени, чем с антигенами детерминантами, присутствующими в других доменах  $\beta_2$ -ГП1 [32–36]. По данным экспериментальных исследований, область, состоящая из глутамина 40-аргинина 43 (G40-R43) в домене I  $\beta_2$ -ГП1 является критической с точки зрения индукции синтеза антител, вызывающих тромбообразование и акушерскую патологию [10]. Предполагается, что, поскольку  $\beta_2$ -ГП1DI имеет высокую гомологию с внеклеточным участком Toll-подобного рецептора 4 (TLR4), патогенный потенциал анти- $\beta_2$ -ГП1DI может быть обусловлен их способностью активировать сигнальный путь, включающий TLR4 и NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa B) [37].

В настоящее время для определения анти- $\beta_2$ -ГП1DI используют ИФА и ХЛА [38, 39]. По нашим данным, при использовании ХЛА IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI выявлялись у 71% пациентов с первичным АФС, у 50% – с вероятным АФС и у 26% – с СКВ. В исследованиях других авторов IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI обнаружены у 31–48,6% пациентов с первичным и у 46% – с вероятным АФС [38, 40]. Еще в одном исследовании анти- $\beta_2$ -ГП1DI были выявлены у 69% пациентов с первичным и у 56% – с вероятным АФС. По данным систематического обзора, в 4 из 5 исследований была обнаружена статистически значимая ассоциация между обнаружением IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI и развитием тромбозов [16]. По данным метаанализа, частота обнаружения IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI у пациентов с АФС составляет 44,0% [41]. Материалы проспективного исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с АФС увеличение концентрации IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI является независимым фактором риска тромбоза [42]. Данные, касающиеся связи между наличием IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI и развитием акушерской патологией, противоречивы. S. Zhang и соавт. [40], наблюдавшие 229 пациентов (35 – с первичным АФС; 51 – с вторичным АФС; 30 – с тромбозами, не связанными с АФС; 32 – с патологией беременности, не связанной с АФС; 42 – с СКВ; 39 – из группы контроля), связи между обнаружением IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI и акушерской патологией не наблюдали. В то же время, согласно материалам нашего исследования, акушерская патология в анамнезе у женщин, позитивных по IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI, выявлялась чаще,

чем при отсутствии этих антител ( $p=0,04$ ). Связь между обнаружением IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI и акушерской патологией на поздних сроках гестации подтверждена в исследованиях других авторов [43]. Кроме того, по данным ретроспективного анализа результатов обследования 135 женщин с акушерской патологией со стойко позитивными средними или высокими уровнями IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI, без сопутствующих системных аутоиммунных заболеваний и как минимум с одной беременностью в анамнезе, обнаружение IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI было предиктором преэклампсии (отношение шансов – 2,4; 95% ДИ: 1,2–5,0;  $p=0,017$ ) [18]. Выявленная нами ассоциация между обнаружением IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI и развитием акушерской патологии на поздних сроках гестации свидетельствует о целесообразности динамического исследования этих антител во второй половине гестации для своевременной профилактики осложнений.

Вопрос о чувствительности и специфичности IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI для диагностики АФС остается открытым. Высокие титры IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI часто обнаруживаются у пациентов с «тройной позитивностью» по аФЛ [11–15] и ассоциируются с тромбозом и акушерской патологией [16–18]. В то же время, по данным T. Liu и соавт. [44], IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI являются перспективным биомаркером для диагностики АФС с высокой специфичностью (97%) и умеренной чувствительностью (64%). Чувствительность и специфичность IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI, по нашим данным, для диагностики АФС составили 71% и 89% соответственно. При оценке клинических проявлений АФС специфичность была выше чувствительности: для тромбозов – 84% и 54%, для акушерской патологии – 94% и 53% соответственно. Предполагается также, что определение IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI может быть полезным тестом «второй линии» у пациентов с изолированным увеличением концентрации анти- $\beta_2$ -ГП1DI или «двойной позитивностью» по аФЛ для выявления «патогенной» популяции анти- $\beta_2$ -ГП1 [9, 45], поскольку изолированное увеличение концентрации этих антител не ассоциируется с развитием тромбозов [22]. Однако, по данным ряда авторов, обнаружение IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI не является независимым фактором риска АФС, по сравнению с аФЛ, входящими в критерии АФС [11, 12, 14, 19].

В целом результаты нашего исследования свидетельствуют о потенциальном значении определения IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI для выявления пациентов с АФС с высоким риском тромбоза и акушерской патологии.

### Прозрачность исследования

Статья подготовлена в рамках темы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой № 122040400024-7. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.



## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010;376(9751):1498-1509. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60709-X
- Насонов ЕЛ (ред.). Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра; 2004. [Nasonov EL (ed.). Antiphospholipid syndrome. Moscow: Litterra; 2004 (In Russ.)].
- Решетняк ТМ, Чельдиева ФА, Нурбаева КС, Ли́ла АМ, Насонов ЕЛ. Антифосфолипидный синдром: диагностика, механизм развития, вопросы терапии. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020;(4):4-21. [Reshetnyak TM, Cheldieva FA, Nurbayeva KS, Lila AM, Nasonov EL. Antiphospholipid syndrome: Diagnosis, development, therapy. *Tromboz, gemostaz i reologia*. 2020;(4):4-21 (In Russ)]. doi: 10.25555/THR.2020.4.0940
- Решетняк ТМ. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):56-71. [Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: Diagnosis and clinical manifestations (a lecture). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):56-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-56-71
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
- Devreese KMJ, Ortel TL, Pengo V, de Laat B; Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16(4):809-813. doi: 10.1111/jth.13976
- Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2010;8(2):237-242. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03674.x
- Vandeveldel A, Devreese KMJ. Laboratory diagnosis of antiphospholipid syndrome: Insights and hindrances. *J Clin Med*. 2022;11(8):2164. doi: 10.3390/jcm11082164
- Devreese KMJ, Zuily S, Meroni PL. Role of antiphospholipid antibodies in the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *J Transl Autoimmun*. 2021;4:100134. doi: 10.1016/j.jtauto.2021.100134
- de Laat B, Derksen RH, Urbanus RT, de Groot PG. IgG antibodies that recognize epitope Gly40-Arg43 in domain I of beta 2-glycoprotein I cause LAC, and their presence correlates strongly with thrombosis. *Blood*. 2005;105(4):1540-1545. doi: 10.1182/blood-2004-09-3387
- Yin D, de Laat B, Devreese KMJ, Kelchtermans H. The clinical value of assays detecting antibodies against domain I of  $\beta_2$ -glycoprotein I in the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2018;17(12):1210-1218. doi: 10.1016/j.autrev.2018.06.011
- De Craemer AS, Musial J, Devreese KM. Role of anti-domain 1- $\beta_2$  glycoprotein I antibodies in the diagnosis and risk stratification of antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2016;14(9):1779-1787. doi: 10.1111/jth.13389
- Pengo V, Ruffatti A, Tonello M, Cuffaro S, Banzato A, Bison E, et al. Antiphospholipid syndrome: antibodies to domain 1 of  $\beta_2$ -glycoprotein I correctly classify patients at risk. *J Thromb Haemost*. 2015;13(5):782-787. doi: 10.1111/jth.12865
- Yin D, Chayoua W, Kelchtermans H, de Groot PG, Moore GW, Gris JC, et al. Detection of anti-domain I antibodies by chemiluminescence enables the identification of high-risk antiphospholipid syndrome patients: A multicenter multiplatform study. *J Thromb Haemost*. 2020;18(2):463-478. doi: 10.1111/jth.14682
- Nascimento IS, Radin M, Gândara APR, Sciascia S, de Andrade DCO. Global antiphospholipid syndrome score and anti- $\beta_2$ -glycoprotein I domain I for thrombotic risk stratification in antiphospholipid syndrome: A four-year prospective study. *Lupus*. 2020;29(7):676-685. doi: 10.1177/096120320916527
- Radin M, Cecchi I, Roccatello D, Meroni PL, Sciascia S. Prevalence and thrombotic risk assessment of anti- $\beta_2$  glycoprotein I domain I antibodies: A systematic review. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(5):466-474. doi: 10.1055/s-0037-1603936
- Zuily S, de Laat B, Guillemain F, Kelchtermans H, Magy-Bertrand N, Desmurs-Clavel H, et al. Anti-domain I  $\beta_2$ -glycoprotein I antibodies and activated protein C resistance predict thrombosis in antiphospholipid syndrome: TAC(I)T study. *J Appl Lab Med*. 2020;5(6):1242-1252. doi: 10.1093/jalm/jfaa072
- Chighizola CB, Pregolato F, Andreoli L, Bodio C, Cesana L, Comerio C, et al. Beyond thrombosis: Anti- $\beta_2$ GPI domain I antibodies identify late pregnancy morbidity in anti-phospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2018;90:76-83. doi: 10.1016/j.jaut.2018.02.002
- Iwaniec T, Kaczor MP, Celińska-Löwenhoff M, Polański S, Musiał J. Clinical significance of anti-domain 1  $\beta_2$ -glycoprotein I antibodies in antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2017;153:90-94. doi: 10.1016/j.thromres.2017.02.019
- Pignatelli P, Ettore E, Menichelli D, Pani A, Violi F, Pastori D. Seronegative antiphospholipid syndrome: refining the value of “non-criteria” antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica*. 2020;105(3):562-572. doi: 10.3324/haematol.2019.221945
- Bradacova P, Slavik L, Ulehlova J, Skoumalova A, Ullrychova J, Prochazkova J, et al. Current promising biomarkers and methods in the diagnostics of antiphospholipid syndrome: A review. *Biomedicines*. 2021;9(2):166. doi: 10.3390/biomedicines9020166
- Jiang D, Lim W, Crowther M, Garcia D. A systematic review of the association between anti- $\beta_2$  glycoprotein I antibodies and APS manifestations. *Blood Adv*. 2021;5(20):3931-3936. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005205
- Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: Understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(6):330-339. doi: 10.1038/nrrheum.2011.52
- Палькеева МЕ, Сидорова МВ, Кузнецова ТВ, Кобылянский АГ, Тищенко ВА, Насонов ЕЛ, и др. Синтез и исследование антигенных свойств пептидных фрагментов бета2-гликопротеина-1. *Биоорганическая химия*. 1996;9:678-685. [Pal'keeva ME, Sidorova MV, Kuznetsova TV, Kobylanskiy AG, Tishchenko VA, Nasonov EL, et al. Synthesis and antigenic properties of peptide fragments of  $\beta_2$ -glycoprotein-I. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 1996;9:678-685 (In Russ.)].
- McDonnell T, Wincup C, Buchholz I, Pericleous C, Giles I, Ripoll V, et al. The role of beta-2-glycoprotein I in health and disease associating structure with function: More than just APS. *Blood Rev*. 2020;39:100610. doi: 10.1016/j.blre.2019.100610
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928
- Корнеевков АА, Рязанцев СВ, Вяземская ЕЭ. Вычисление и интерпретация показателей информативности диагностических медицинских технологий. *Медицинский совет*. 2019;(20):45-51. [Korneevkov AA, Ryazantsev SV, Vyazemskaya EE. Calculation and interpretation of indicators of informativeness of diagnostic medical technologies. *Medical Council*. 2019;(20):45-51 (In Russ)]. doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-45-51
- Флетчер Р, Флетчер С, Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: МедиаСфера; 1998. [Fletcher R, Fletcher S, Wagner E. Clinical epidemiology. Fundamentals of evidence-based medicine. Moscow: MediaSfera; 1998 (In Russ.)].
- Weaver JC, Krilis SA, Giannakopoulos B. Oxidative post-translational modification of beta 2-glycoprotein I in the pathophysiology of the anti-phospholipid syndrome. *Free Radic Biol Med*. 2018;125:98-103. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.048
- de Groot PG, Meijers JC.  $\beta_2$ (I)-glycoprotein I: Evolution, structure and function. *J Thromb Haemost*. 2011;9(7):1275-1284. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04327.x

31. de Laat B, Derksen RH, van Lummel M, Pennings MT, de Groot PG. Pathogenic anti-beta2-glycoprotein I antibodies recognize domain I of beta2-glycoprotein I only after a conformational change. *Blood*. 2006;107(5):1916-1924. doi: 10.1182/blood-2005-05-1943
32. Iverson GM, Victoria EJ, Marquis DM. Anti-beta2 glycoprotein I (beta2GPI) autoantibodies recognize an epitope on the first domain of beta2GPI. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(26):15542-15546. doi: 10.1073/pnas.95.26.15542
33. Mahler M, Norman GL, Meroni PL, Khamashta M. Autoantibodies to domain I of beta 2 glycoprotein I: A promising candidate biomarker for risk management in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2012;12(2):313-317. doi: 10.1016/j.autrev.2012.05.006
34. Chighizola CB, Gerosa M, Meroni PL. New tests to detect antiphospholipid antibodies: Anti-domain I beta-2-glycoprotein-I antibodies. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(2):402. doi: 10.1007/s11926-013-0402-7
35. Ioannou Y, Romay-Penabad Z, Pericleous C, Giles I, Papalardo E, Vargas G, et al. In vivo inhibition of antiphospholipid antibody-induced pathogenicity utilizing the antigenic target peptide domain I of beta2-glycoprotein I: Proof of concept. *J Thromb Haemost*. 2009;7(5):833-842. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03316.x
36. Pericleous C, Ruiz-Limón P, Romay-Penabad Z, Marín AC, Garza-García A, Murfitt L, et al. Proof-of-concept study demonstrating the pathogenicity of affinity-purified IgG antibodies directed to domain I of  $\beta$ 2-glycoprotein I in a mouse model of anti-phospholipid antibody-induced thrombosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(4):722-727. doi: 10.1093/rheumatology/keu360
37. Colasanti T, Alessandri C, Capozzi A, Sorice M, Delunardo F, Longo A, et al. Autoantibodies specific to a peptide of  $\beta$ 2-glycoprotein I cross-react with TLR4, inducing a proinflammatory phenotype in endothelial cells and monocytes. *Blood*. 2012;120(16):3360-3370. doi: 10.1182/blood-2011-09-378851
38. Mondejar R, González-Rodríguez C, Toyos-Sáenz de Miera FJ, Melguizo-Madrid E, Zohoury N, Mahler M, et al. Role of antiphospholipid score and anti- $\beta$ 2-glycoprotein I domain I autoantibodies in the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Clin Chim Acta*. 2014;431:174-178. doi: 10.1016/j.cca.2014.01.047
39. Zhang S, Wu Z, Li P, Bai Y, Zhang F, Li Y. Evaluation of the clinical performance of a novel chemiluminescent immunoassay for detection of anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I antibodies in the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(46):e2059. doi: 10.1097/MD.0000000000002059
40. Zhang S, Wu Z, Chen S, Li J, Wen X, Li L, et al. Evaluation of the diagnostic potential of antibodies to beta2-glycoprotein I domain I in Chinese patients with antiphospholipid syndrome. *Sci Rep*. 2016;6:23839. doi: 10.1038/srep23839
41. Rodríguez-García V, Ioannou Y, Fernández-Nebro A, Isenberg DA, Giles IP. Examining the prevalence of non-criteria anti-phospholipid antibodies in patients with anti-phospholipid syndrome: A systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(11):2042-2050. doi: 10.1093/rheumatology/kev226
42. Tonello M, Mattia E, Del Ross T, Favaro M, Calligaro A, Hoxha A, et al. Clinical value of anti-domain I- $\beta$ 2Glycoprotein I antibodies in antiphospholipid antibody carriers. A single centre, prospective observational follow-up study. *Clin Chim Acta*. 2018;485:74-78. doi: 10.1016/j.cca.2018.06.037
43. Liu T, Gu J, Wan L, Hu Q, Teng J, Liu H, et al. Anti- $\beta$ 2GPI domain I antibodies stratify high risk of thrombosis and late pregnancy morbidity in a large cohort of Chinese patients with antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2020;185:142-149. doi: 10.1016/j.thromres.2019.11.029
44. Liu T, Gu J, Wan L, Hu Q, Teng J, Liu H, et al. "Non-criteria" antiphospholipid antibodies add value to antiphospholipid syndrome diagnoses in a large Chinese cohort. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):33. doi: 10.1186/s13075-020-2131-4
45. Pengo V. Additional laboratory tests to improve on the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1846-1848. doi: 10.1111/jth.14896

Чельдиева Ф.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5217-4932>

Решетняк Т.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>

Черкасова М.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3246-1157>

Глухова С.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>

Лиля А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

# Применение асинхронной количественной компьютерной томографии для оппортунистического скрининга остеопороза

А.В. Петрайкин<sup>1</sup>, Н.В. Торопцова<sup>2</sup>, О.А. Никитинская<sup>2</sup>, С.Ю. Кузнецов<sup>3</sup>, Л.А. Низовцова<sup>1</sup>, Е.С. Ахмад<sup>1</sup>, З.Р. Артюкова<sup>1</sup>, Д.С. Семенов<sup>1</sup>, К.А. Сергунова<sup>4</sup>, А.В. Владимировский<sup>1</sup>, С.П. Морозов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы» 109029, Российская Федерация, Москва, Средняя Калитниковская ул., 28, стр. 1  
<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>3</sup>ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России 117198, Российская Федерация, Москва, ул. Академика Опарина, 4  
<sup>4</sup>Центр развития ядерной медицины НИЦ «Курчатовский институт» 123098, Российская Федерация, Москва, пл. Академика Курчатова, 1

<sup>1</sup>Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of Moscow Health Care Department 109029, Russian Federation, Moscow, Srednyaya Kalinikovskaya str., 28, building 1

**Цель исследования** — определить возможность использования оппортунистического скрининга с помощью асинхронной компьютерной количественной томографии (ККТ) проксимального отдела бедра для выявления лиц с остеопорозом путем сравнения с двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией (ДРА). **Материалы и методы.** Включены 40 женщин в постменопаузе и 6 мужчин старше 50 лет (Me возраста — 72,5 [65,3; 77,7] года), направленные лечащим врачом на денситометрическое обследование. Пациенты подписали информированное согласие на проведение исследования двумя методами. ДРА выполнялась на денситометре с узкоэнергетическим пучком Lunar Prodigy Advance (GE Healthcare, США), а ККТ — на аппарате Aquilion 64 (Canon Medical Systems, Япония). Сравнение проекционной минеральной плотности кости (МПК), минерального содержания кости (МСК), площади области измерения и Т-критерия проводили с помощью метода Бленда — Альтмана, оценки коэффициента линейной корреляции и параметров тренда. **Результаты.** Выявлена статистически значимая корреляция между показателями ДРА и асинхронной ККТ: в шейке бедра для МПК  $r=0,93$ ; в шейке бедра для Т-критерия  $r=0,93$ ; в проксимальном отделе бедра в целом — соответственно  $r=0,91$  и  $r=0,91$ . При проведении анализа по методу Бленда — Альтмана показано, что ККТ занижала значение МСК шейки бедра (смещение  $-0,923$  г), но при этом охватывала меньшую площадь обследования (смещение  $0,376$  см<sup>2</sup>), в связи с чем наблюдалось смещение значений МПК на  $-0,224$  г/см<sup>2</sup>. При ККТ также отмечалось статистически значимое занижение значений Т-критерия для шейки бедра на  $-0,29$  стандартных отклонений (СО), а для проксимального отдела бедра в целом — на  $-0,72$  СО.

**Выводы.** Отмечена хорошая корреляция количественных показателей, полученных при исследовании костной ткани проксимального отдела бедра с помощью ККТ и ДРА. Выявлено занижение значений МПК и Т-критерия по данным ККТ как для шейки, так и для бедра в целом по сравнению с результатами ДРА. С учетом проведенного исследования рекомендуется при внедрении асинхронной ККТ в клиническую практику для выявления лиц с остеопорозом предварительно сканировать синхронный фантом для сравнения результатов ККТ и ДРА с последующей корректировкой значения показателей МПК и Т-критерия по ККТ на среднюю разницу между ними.

**Ключевые слова:** остеопороз, диагностика, минеральная плотность кости, количественная компьютерная томография, ККТ, QCT, КТ-денситометрия, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, ДРА, DXA, денситометрия

**Для цитирования:** Петрайкин АВ, Торопцова НВ, Никитинская ОА, Кузнецов СЮ, Низовцова ЛА, Ахмад ЕС, Артюкова ЗР, Семенов ДС, Сергунова КА, Владимировский АВ, Морозов СП. Применение асинхронной количественной компьютерной томографии для оппортунистического скрининга остеопороза. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):360–368.

## USING ASYNCHRONOUS QUANTITATIVE COMPUTED TOMOGRAPHY FOR OPPORTUNISTIC SCREENING OF OSTEOPOROSIS

Alexey V. Petraikin<sup>1</sup>, Natalia V. Toroptsova<sup>2</sup>, Oksana A. Nikitsinskaya<sup>2</sup>, Sergey Yu. Kuznetsov<sup>3</sup>, Lyudmila A. Nisovtsova<sup>1</sup>, Ekaterina S. Akhmad<sup>1</sup>, Zlata R. Artykova<sup>1</sup>, Dmitry S. Semenov<sup>1</sup>, Kristina A. Sergunova<sup>4</sup>, Anton V. Vladzimirsky<sup>1</sup>, Sergey P. Morozov<sup>1</sup>

**The aim** — to determine the possibility of identifying individuals with osteoporosis using asynchronous computed quantitative tomography (CT) of the proximal femur by comparison with dual-energy X-ray absorptiometry (DXA).

**Materials and methods.** The study included 40 postmenopausal women and 6 men over 50 years old (Me of age — 72.5 [65.3; 77.7] years) referred by the attending physician for densitometric examination. The patients signed an informed consent. The measurements were performed on a DXA with a narrow fan beam (Lunar Prodigy Advance, GE Healthcare, USA), and QCT on the Aquilion 64 (Canon Medical Systems, Japan). Correlation analysis and comparison of projected bone mineral density (BMD), bone mineral content (BMC), measurement area and T-score using the Blend — Altman method were carried out.

**Results.** A statistically significant correlations were revealed between the indicators of DXA and asynchronous QCT: for femoral neck BMD  $r=0.93$ ; for the T-score  $r=0.93$ ; for the total hip —  $r=0.91$  and  $r=0.91$  respectively. When conducting the analysis using the Blend — Altman method, it was found that the QCT underestimated the value of the femoral neck BMC (bias  $-0.923$  g), covered a smaller area of interest (bias  $0.376$  cm<sup>2</sup>), and therefore there was a shift in the values of BMD by  $-0.224$  g/cm<sup>2</sup>. The value of the T-score for the femoral neck had bias  $-0.29$  standard deviations (SD), and for the total hip  $-0.72$  SD, which were statistically significant.

**Conclusions.** There was a high correlation between quantitative indicators of bone tissue of the proximal hip, assessed using QCT and DXA. The BMD and T-score values for the femoral neck and the total hip at QCT were lower

<sup>2</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

<sup>3</sup>Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov 117198, Russian Federation, Moscow, Akademika Oparina str., 4  
<sup>4</sup>Centre for Development of Nuclear Medicine, National Research Centre "Kurchatov Institute" 123098, Russian Federation, Moscow, Akademika Kurchatova square, 1

**Контакты:** Петрайкин Алексей Владимирович, alexeypetraikin@gmail.com

**Contacts:** Alexey Petraikin, alexeypetraikin@gmail.com

**Поступила** 03.03.2022  
**Принята** 23.05.2022

compared to the values of the DXA results. Considering the conducted research, it is recommended that when introducing asynchronous QCT into clinical practice to identify people with osteoporosis, a synchronous phantom should be pre-scanned to compare the QCT and DXA results, followed by adjusting the BMD and T-score values for QCT by the average difference between them.

**Key words:** osteoporosis, diagnosis, bone mineral density, quantitative computed tomography, dual X-ray absorptiometry

**For citation:** Petraikin AV, Toroptsova NV, Nikitsinskaya OA, Kuznetsov AYu, Nisovtsova LA, Akhmad ES, Artykova ZR, Semenov DS, Sergunova KA, Vladzimirskiy AV, Morozov SP. Using asynchronous quantitative computed tomography for opportunistic screening of osteoporosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):360–368 (In Russ.).  
**doi:** 10.47360/1995-4484-2022-360-368

## Введение

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по остеопорозу 2021 г. [1] и рекомендациям Международного общества по клинической денситометрии (ISCD, International Society for Clinical Densitometry) 2019 г. [2], основным методом измерения минеральной плотности кости (МПК) является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА). Однако она обладает рядом недостатков. Например, ДРА поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра чувствительна к дегенеративным изменениям (костные разрастания при остеохондрозе и спондилезе, обызвествления при атеросклеротическом поражении сосудов) [3, 4]. Другим методом измерения МПК является количественная компьютерная томография (ККТ), основной недостаток которой – большая лучевая нагрузка на пациента [3, 5]. В клиническую практику входит, помимо синхронного сканирования фантома и пациента [6], асинхронная ККТ [7], которую можно применять для оппортунистического скрининга, т. е. ретроспективно, на основе результатов компьютерной томографии (КТ), проводившейся ранее с другими целями, например, КТ органов брюшной полости, грудной клетки, позвоночника и др. [8].

По мнению экспертов ISCD [2], исследование области проксимального отдела бедра с определением проекционной МПК с помощью ККТ может применяться для оценки риска перелома, диагностики остеопороза, решения вопроса о назначении терапии и мониторинга результатов лечения. Эти рекомендации основаны на результатах сравнительных исследований синхронной ККТ, выполненной при стандартных дозовых нагрузках, и ДРА, [6, 9, 10] и суммированы в обзоре K. Engelke и соавт. [12]. При анализе публикаций, приведенных в данном обзоре, отмечено, что объем выборок пациентов, принимающих участие в исследовании, был относительно небольшим: от 33 до 152 человек. Значительно большее число пациентов (355) включено в исследование T.J. Ziemlewicz и соавт. [13], однако в этой работе не сравнивались результаты определения проекционной МПК для бедра в целом, полученные при прямой асинхронной ККТ и ДРА,

и анализировались значения МПК только в области шейки бедренной кости. Кроме того, во всех указанных выше работах авторы проводили сравнение уже расчетных параметров (МПК и T-критерий), не уделяя внимания измеряемым показателям, включая минеральное содержание кости (МСК) и проекционную площадь измерения (ПОИ).

**Целью** нашей работы было определение возможности использования оппортунистического скрининга с помощью асинхронной количественной компьютерной томографии проксимального отдела бедра для выявления лиц с остеопорозом путем сравнения ее результатов с данными двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, которая является «золотым стандартом» диагностики.

## Материалы и методы

В исследование были включены 46 человек: 40 женщин в постменопаузе и 6 мужчин старше 50 лет (Me возраста – 72,5 [65,3; 77,7] года; Me индекса массы тела (ИМТ) – 28,2 [24,1; 30,8] кг/м<sup>2</sup>). 30 (65%) человек имели ИМТ выше нормального значения (25 кг/м<sup>2</sup>). Критериями включения были направление лечащим врачом на денситометрическое обследование и подписанное информированное согласие на обследование двумя методами исследования. Критериями невключения были: наличие инородных металлических объектов в области тазобедренных суставов; наличие противопоказаний к проведению исследований на компьютерном томографе; заболевания, связанные с распространенной деструкцией костной ткани (лейкозы, миеломная болезнь, множественные метастазы в кости и др.); посттравматические изменения в местах проведения измерений МПК.

Исследования были выполнены на базе двух медицинских организаций (ГБУЗ г. Москвы «Городская поликлиника № 134 Департамента здравоохранения города Москвы» и ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»), интервал между двумя измерениями не превышал одной недели.

Для проведения асинхронной ККТ проксимального отдела бедра использовался программно-аппаратный комплекс СТХА™ (Mindways Software Inc., США) на компьютерном томографе модели Aquilion 64 (Canon Medical Systems, Япония). КТ выполнялась по двум протоколам в зависимости от ИМТ пациента: 1) при сниженном и нормальном ИМТ (менее 25 кг/м<sup>2</sup>) – 70 мА (средняя эффективная доза облучения – 2,4 мЗв), поле обзора M, L; 2) при повышенном ИМТ (более 25 кг/м<sup>2</sup>) – 100 мА (средняя эффективная доза облучения – 4,2 мЗв), поле обзора LL. Другими параметрами сканирования были: напряжение 120 кВ; фильтры реконструкции (kernel) FC 08 с коррекцией эффекта усиления жесткости рентгеновского излучения; толщина среза 3 мм; питч (шаг спирали) 0,828.

Исследования ДРА проводились на денситометре с узковерным пучком модели Lunar Prodigy Advance (GE Healthcare, США) в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя.

Для исключения влияния приборной ошибки на результаты ККТ и ДРА значительное внимание уделялось контролю качества. Оборудование, которое использовалось для ККТ и ДРА, в процессе исследования было исправно и имело соответствующие разрешительные документы. На компьютерных томографах один раз в месяц проводилась калибровка асинхронного калибровочного модуля программного обеспечения ККТ для используемого напряжения 120 кВ и для трех возможных полей обзора (M, L, LL), согласно рекомендациям производителя. Используемый при исследовании пациентов ДРА сканер также проходил ежедневный и периодический контроль качества в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя.

Для определения точности измерения МПК методами ККТ и ДРА использовался фантом РСК ФК2, моделирующий как проекционную, так и объемную плотность костной ткани при сканировании поясничного отдела позвоночника [14]. Измерения проводились пятикратно для каждого метода. При определении с помощью ККТ относительной погрешности измерения объемной МПК средние значения коэффициента вариации (CV%), без моделирования и с моделированием подкожной жировой клетчатки (ПЖК) составили 0,21% и 0,66%, относительной погрешности (ε%) – +2,5% и –1,3% соответственно. При оценке точности определения проекционной МПК с помощью сканирования фантома методом ДРА без моделирования и с моделированием ПЖК CV% составлял 1,00% и 1,05%, ε% – –6,12% и 0,85% соответственно.

Для сравнительного анализа результатов исследования областей проксимального отдела бедра методами асинхронной ККТ и ДРА включали следующие показатели: проекционную МПК, минеральное содержание кости, ПОИ, Т-критерий. Данные пациентов были обезличены.

С целью увеличения объема выборки в сравнение включались данные как по левой, так и по правой бедренной кости. Указанные выше показатели были получены из отчетов по выполненным исследованиям. Т-критерий отражал состояние МПК относительно молодых здоровых лиц. Для ККТ Т-критерий автоматически рассчитывался с применением популяционной базы производителя (manufacturer's СТХА reference data) [10], для ДРА – по данным популяционного исследования NHANES III [2]. Остеопороз, остеопения и норма определялись на основании Федеральных клинических рекомендаций «Остеопороз»,

в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения для ДРА [1]. Для оценки МПК с помощью ККТ проксимального отдела бедра были использованы аналогичные критерии диагностики в соответствии с рекомендациями ISCD 2019 г. [2].

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Выполнялась проверка на соответствие полученных значений нормальному распределению по критерию Колмогорова – Смирнова. Сравнение МПК, МСК, ПОИ и Т-критерия для ККТ и ДРА проводилось по методу Бленда – Альтмана с оценкой наличия тренда. Основным методом исследования считалась ДРА. Проверка гипотезы о равенстве нулю смещения между соответствующими данными для ДРА и ККТ выполнялась по одновыборочному t-критерию. Также рассчитывались коэффициент корреляции Пирсона и параметры линейной зависимости для показателей состояния костной ткани (МСК, ПОИ, МПК и Т-критерия), определенных с помощью ДРА и ККТ. Уровень статистической значимости для всех критериев установлен при  $p < 0,05$ .

Данная работа одобрена Локальным этическим комитетом (протокол № 145 от 6.07.2019). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

## Результаты

Для определения погрешности измерения двумя методами проводилось исследование с использованием фантома РСК ФК2, которое показало линейные зависимости между измеренными и заданными значениями МПК как для ДРА, так и для ККТ. Измерения проводились с моделированием и без моделирования ПЖК. Средняя относительная погрешность для двух методов составила 0,29%.

В таблице 1 и на рисунках 1–4 приведены результаты сравнения ККТ и ДРА для шейки бедренной кости и бедра в целом. Результаты представлены в виде коэффициентов корреляции и параметров линейной зависимости показателей, полученных с помощью ККТ и ДРА. Отмечалась статистически значимая корреляция между МСК, ПОИ, МПК и Т-критерием. Так, для МПК и Т-критерия в шейке бедра  $r=0,93$ ; для бедра в целом –  $r=0,91$  (табл. 1).

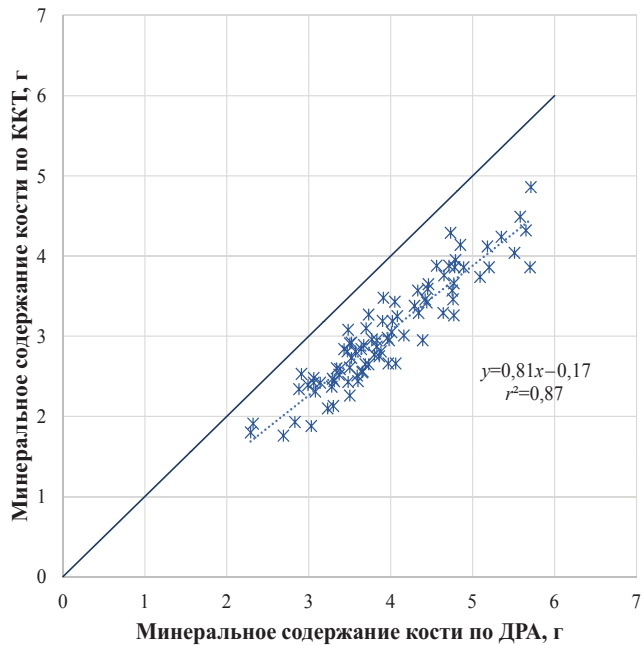
**Таблица 1.** Коэффициенты корреляции между показателями состояния костной ткани, полученными при проведении ККТ и ДРА

Параметры	r	p
<b>Шейка бедренной кости</b>		
ПОИ	0,71	<0,001
МСК	0,93	<0,001
МПК	0,93	<0,001
Т-критерий	0,93	<0,001
<b>Бедро в целом</b>		
ПОИ	0,85	<0,001
МСК	0,87	<0,001
МПК	0,91	<0,001
Т-критерий	0,91	<0,001

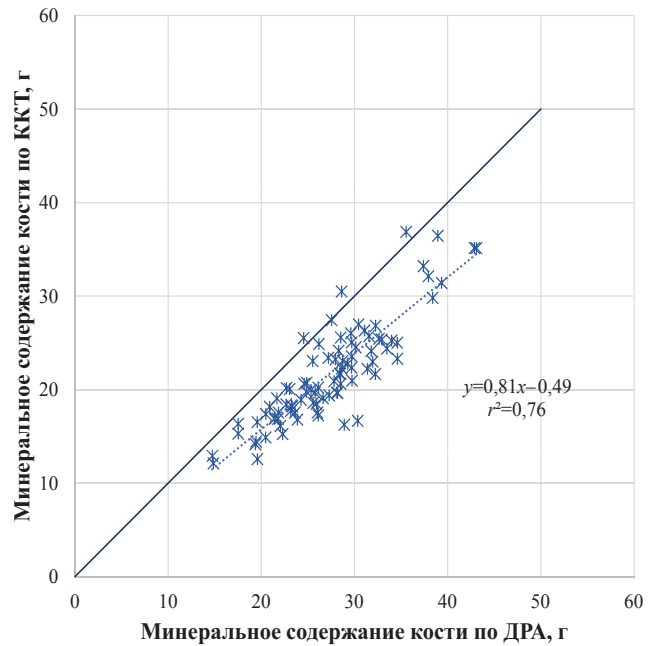
**Примечание:** ПОИ – площадь области измерения; МСК – минеральное содержание кости; МПК – минеральная плотность кости

Линейные зависимости значений МСК, ПОИ, МПК и Т-критерия приведены на рисунках 1–4. Так, в шейке бедра значения МСК по данным ККТ, были меньше, чем при ДРА (рис. 1а). Аналогичное соотношение

наблюдалось при определении ПОИ (рис. 2а). Для проксимального отдела бедра в целом при проведении ККТ также получены заниженные значения МСК (рис. 1б), в то же время ПОИ была больше, чем при ДРА (рис. 2б).

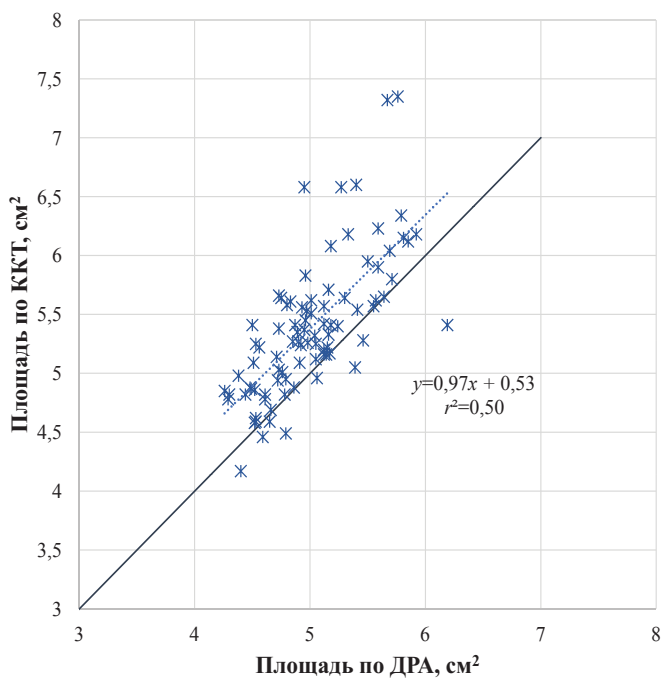


а

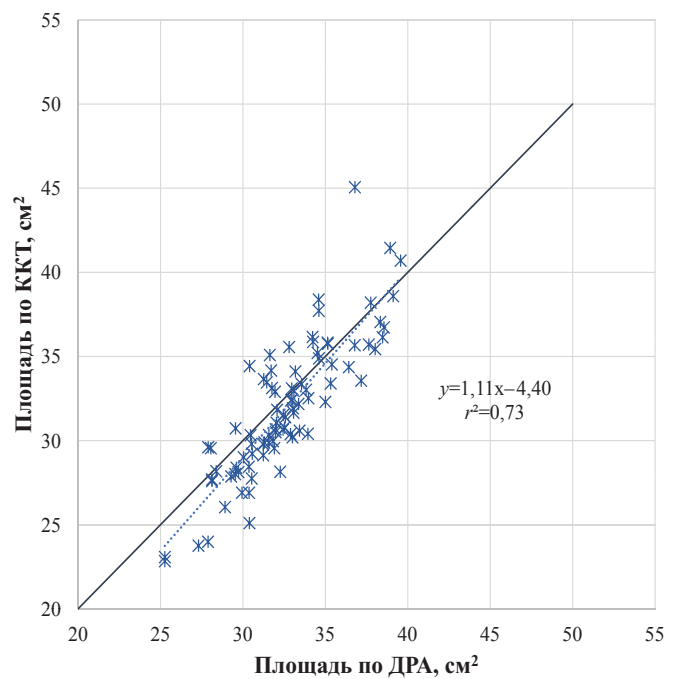


б

Рис. 1. Линейная зависимость МСК по данным ККТ и ДРА для шейки бедренной кости (а) и бедра в целом (б): непрерывная линия – «идеальная» зависимость; пунктирная линия – линия аппроксимации



а



б

Рис. 2. Линейная зависимость ПОИ по данным ККТ и ДРА для шейки бедренной кости (а) и бедра в целом (б): непрерывная линия – «идеальная» зависимость; пунктирная линия – линия аппроксимации

МПК является производной величиной от МСК и ПОИ, поэтому как для шейки бедра, так и для проксимального отдела бедра в целом данный показатель, полученный при ККТ, ниже, чем при его определении с помощью ДРА (рис. 3).

На рисунке 4 приведены графики зависимости Т-критерия для шейки бедра и бедра в целом, которые демонстрируют, что значения этого показателя при ККТ были ниже, чем при ДРА.

При сравнении двух методов с использованием графика Бленда – Альтмана результаты оценивались по средней разнице МСК, ПОИ, МПК и Т-критерия (табл. 2). Так, было выявлено, что метод ККТ занижает оценку МСК шейки бедра (средняя разница показателей  $-0,92$  г), но при этом охватывает большую ПОИ (средняя разница показателей  $+0,376$  см<sup>2</sup>). Так как МПК является расчетной величиной и представляет собой отношение МСК к ПОИ, наблюдалось смещение данного показателя на  $-0,224$  г/см<sup>2</sup>.

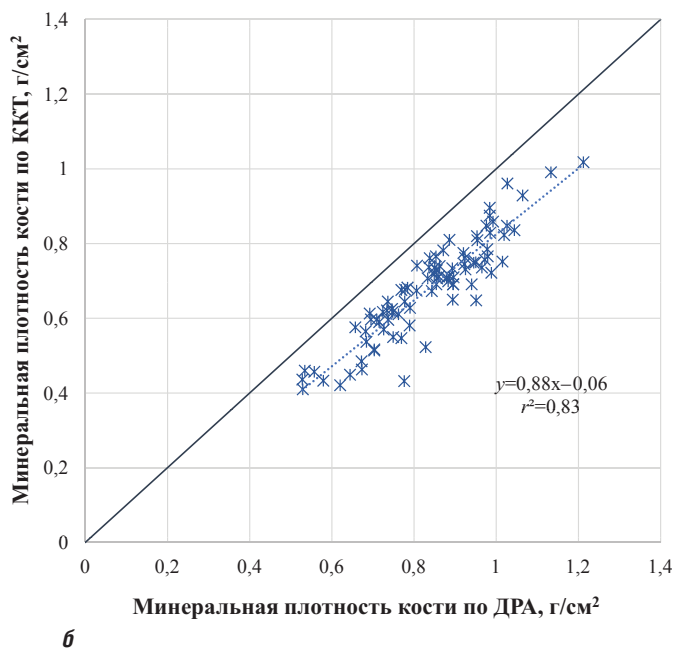
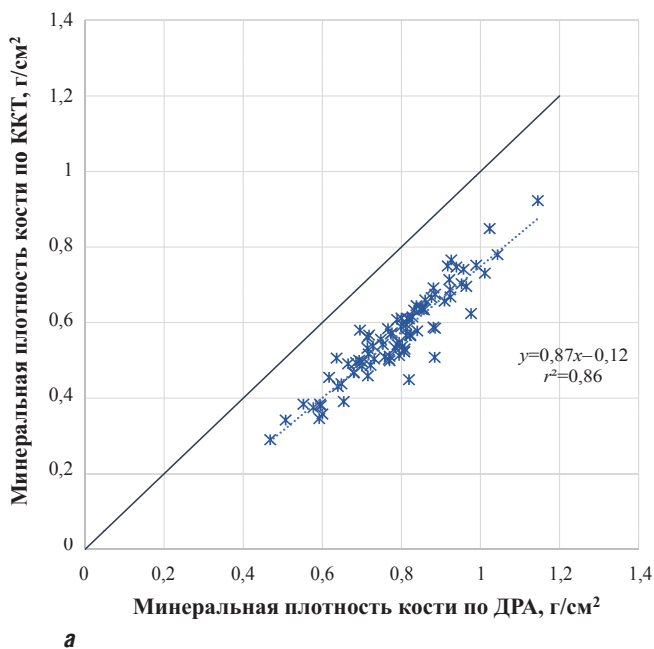


Рис. 3. Линейная зависимость МПК по данным ККТ и ДРА для шейки бедренной кости (а) и бедра в целом (б): непрерывная линия – «идеальная» зависимость; пунктирная линия – линия аппроксимации

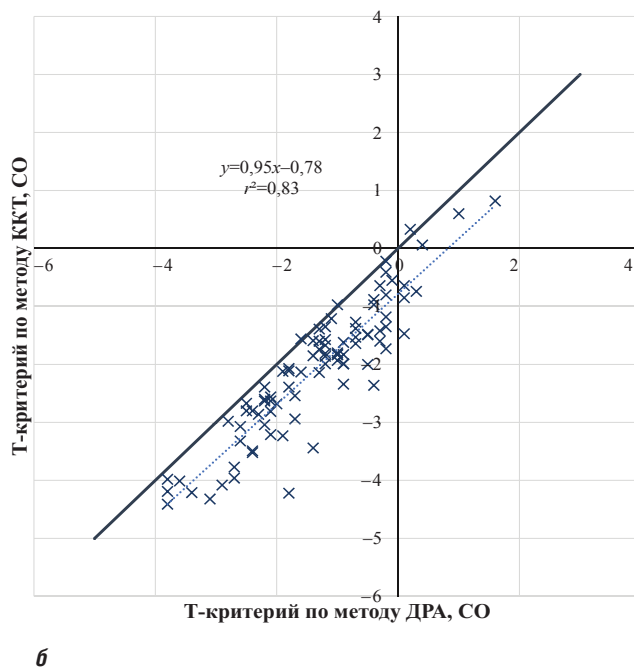
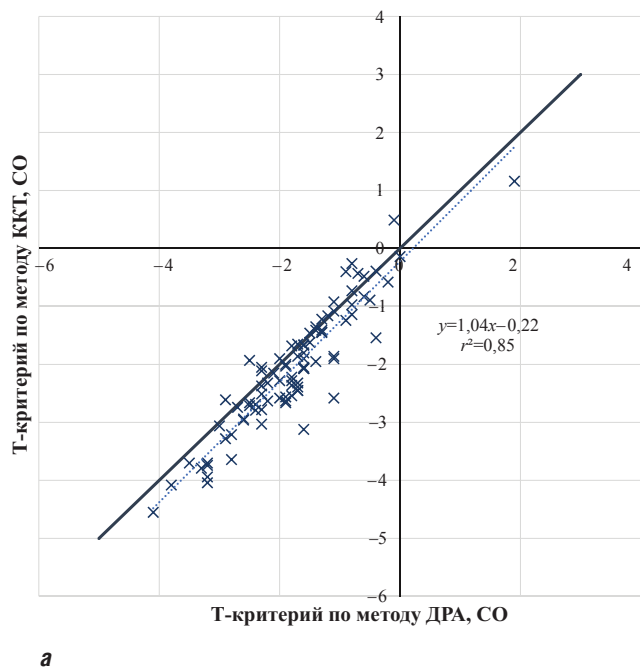


Рис. 4. Линейная зависимость значения Т-критерия для шейки бедра (а) и бедра в целом (б) по данным ККТ и ДРА: «непрерывная линия – «идеальная» зависимость; пунктирная линия – линия аппроксимации

Таблица 2. Результаты анализа по критерию Бленда – Альтмана при сравнении ККТ и ДРА

Параметры	Смещение ККТ-ДРА*	ДИ -95%	ДИ +95%	СО	Среднее значение ДРА	Среднее значение ККТ
<b>Шейка бедренной кости</b>						
ПОИ, см <sup>2</sup>	0,376	-0,437	1,190	0,415	5,009	5,386
МСК, г	-0,923	-1,482	-0,363	0,285	3,968	3,045
МПК, г/см <sup>2</sup>	-0,224	-0,315	-0,133	0,046	0,791	0,566
Т-критерий, СО	-0,291	-1,067	0,484	0,396	-1,766	-2,058
<b>Бедро в целом</b>						
ПОИ, см <sup>2</sup>	-0,68	-4,880	3,522	2,144	32,59	31,912
МСК, г	-5,63	-11,230	-0,024	2,859	27,38	21,753
МПК, г/см <sup>2</sup>	-0,16	-0,267	-0,045	0,057	0,83	0,682
Т-критерий, СО	-0,72	-1,656	0,213	0,477	-1,35	-2,072

**Примечание:** ККТ – количественная компьютерная томография; ДРА – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия; \* – статистически значимый показатель, ДИ – доверительный интервал, СО – стандартное отклонение; ПОИ – площадь области измерения; МСК – минеральное содержание кости; МПК – минеральная плотность кости

Это означает, что среднее значение МПК по данным ККТ на 0,224 г/см<sup>2</sup> меньше, чем соответствующий показатель, полученный методом ДРА.

Средняя разница значений Т-критерия для шейки бедра при использовании ККТ и ДРА составляла -0,29 СО, и данное смещение являлось статистически значимым (p<0,001). Наиболее выраженной была разница между показателями Т-критерия в зоне остеопороза (-0,38 СО), в то время как при более высоких его значениях это различие почти нивелировалось и при Т-критерии >-1,0 СО составляло -0,04 СО (рис. 5). Для проксимального отдела бедра в целом средняя разница по Т-критерию была более выраженной (-0,72 СО), чем в шейке бедра (табл. 2). Кроме того, различия по Т-критерию в обоих отделах бедра зависели от ИМТ, и при его увеличении разница в показателях уменьшалась. Учитывая характер данной зависимости и большое значение стандартной ошибки регрессии (±2×0,37), рекомендовать отдельные корректировки для отдельных диапазонов Т-критерия неправомерно.

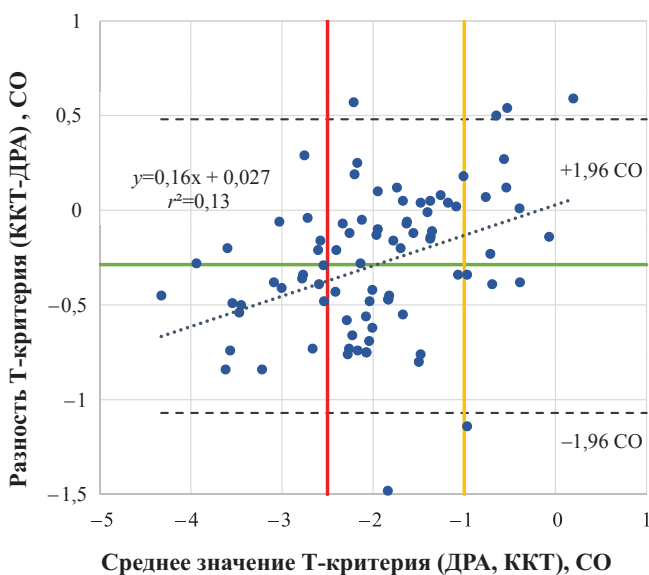


Рис. 5. Диаграмма Бленда – Альтмана. Сравнение значений Т-критерия для шейки бедренной кости, полученных методами ДРА и ККТ. Вертикальные линии соответствуют пограничным значениям «остеопения» и «остеопороз»

Нами выполнена проверка гипотезы о равенстве нулю смещения (средней разности между методами ККТ и ДРА) для таких показателей состояния костной ткани, как МСК, ПОИ и МПК, по одновыборочному критерию Стьюдента. Для всех этих показателей была продемонстрирована статистически значимая разница между данными, которые были получены при ККТ и ДРА (p<0,05).

В зависимости от значения Т-критерия в шейке бедренной кости пациенты были распределены в соответствии с результатами ДРА и ККТ на группы лиц, имевших остеопороз, остеопению или норму (табл. 3). Чувствительность ККТ для выявления лиц с остеопорозом составила 93%, специфичность – 84%. При введении поправочного коэффициента количество больных с диагностированным по ККТ остеопорозом уменьшилось, чувствительность осталась прежней (93%), а специфичность метода увеличилась до 90%.

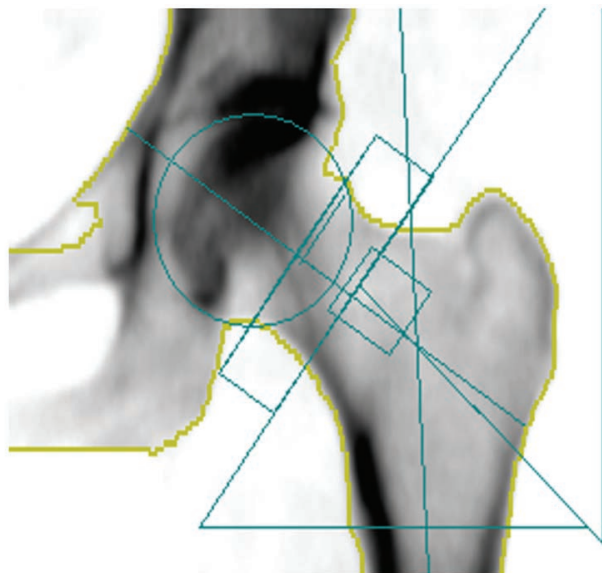
Таблица 3. Частота выявления остеопороза, остеопении и нормальных значений Т-критерия в шейке бедренной кости при использовании разных методов исследования

Методы	Остеопороз	Остеопения	Норма
ДРА	15	24	7
ККТ	19	21	6
ККТ с коррекцией	17	22	7

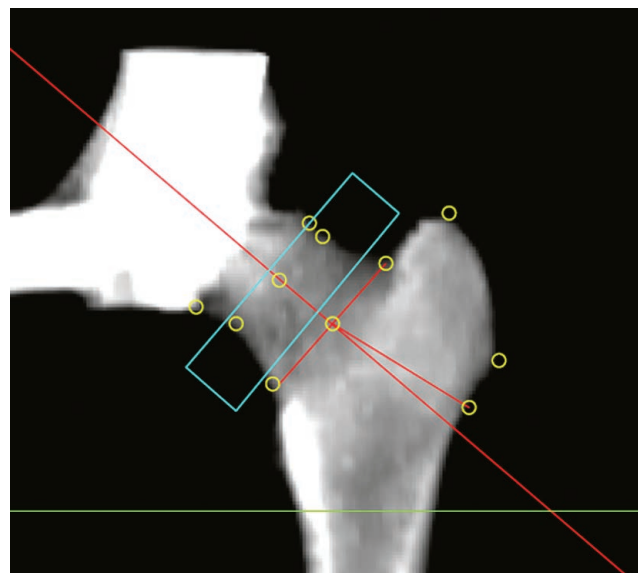
**Примечание:** ДРА – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия; ККТ – количественная компьютерная томография

На рисунке 6 представлены изображения проксимального отдела бедра с выставленной автоматической разметкой областей измерения (шейки бедра и бедра в целом) для последующего анализа состояния костной ткани методами ДРА (а) и ККТ (б) у пациентки К. 66 лет с ИМТ=26,1 кг/м<sup>2</sup>. Следует отметить, что при ККТ область шейки бедра маркируется ближе к межвертельной зоне, при этом ПОИ захватывает немного больше трабекулярной ткани, в результате чего измеряемая ПОИ окажется больше, а МПК как расчетная величина будет более низкой по сравнению с результатами ДРА (рис. 6). Значения Т-критерия до корректировки для шейки бедренной кости составили -1,80 СО/-2,54 СО слева и -1,90 СО/-2,63 СО справа; для бедра в целом: -1,30 СО/-1,74 СО слева и -1,90 СО/-2,12 СО справа при ДРА/ККТ





а



б

Рис. 6. Автоматическая разметка проксимального отдела бедра для ДРА (а) и ККТ (б) у пациентки К. 66 лет

соответственно. Так, по ДРА было определено состояние остеопении, а по ККТ – остеопороз. После проведения корректировки ККТ по шейке бедренной кости путем увеличения на 0,29 СО Т-критерий для этого региона составил  $-2,25$  СО слева и  $-2,34$  СО справа; таким образом, у пациентки диагностирована остеопения, что соответствовало результатам ДРА.

### Обсуждение

В рамках нашего исследования выполнено сравнение прямой асинхронной ККТ и ДРА и показано, что результаты, полученные с использованием данных методов, хорошо коррелируют между собой и вполне сопоставимы. Выявленное смещение Т-критерия по данным ККТ относительно ДРА свидетельствует о наличии разных подходов в определении МПК, лежащих в основе рассматриваемых методов, однако использование корректировки позволяет нивелировать данные различия.

Было показано, что при оценке шейки бедренной кости методом ККТ относительно ДРА происходила небольшая переоценка площади этого региона – на 1,8%, при этом отмечалась недооценка площади проксимального отдела бедра в целом – на 0,5%. При ККТ показатель МСК оказался еще более существенно заниженным как для шейки бедра ( $-6,5\%$ ), так и для бедра в целом ( $-5,7\%$ ), что закономерно привело к занижению МПК (на 8,1% и 5,2% соответственно) по сравнению с результатами ДРА этих областей. Таким образом, при использовании ККТ величина МСК обуславливает занижение значений МПК в большей степени, чем разница в оценке площади сканирования. При этом Т-критерий, определенный при ККТ, для шейки бедра был занижен в среднем на 3,8%, а для бедра в целом – на 10,5%.

Итоговая оценка состояния костной ткани проводится по Т-критерию, величина которого в каждом конкретном случае должна быть одинаковой даже при использовании для ее определения разных методов обследования, однако в настоящей работе была продемонстрирована

статистически значимая разница между значениями этого показателя, полученными при ККТ и ДРА, которая составила 0,29 СО для шейки бедра. Аналогичные данные ранее были получены в работе P.J. Pickhard и соавт. [10], в которой занижение Т-критерия в шейке бедра при ККТ составило 0,3 СО. Авторы объясняли различие значений Т-критерия, определявшихся при ККТ и ДРА, использованием разных референсных баз для нормальных значений МПК [10]. Так, при ККТ используется база производителя с данными нормальной МПК у женщин в возрасте от 20 до 39 лет, а при ДРА – база NHANES III с возрастным интервалом 20–29 лет. Поэтому значение МПК у здоровых людей и Т-критерий для ККТ выше, чем для ДРА. Это один из факторов, который может обуславливать занижение оценки Т-критерия при ККТ.

В других исследованиях также было показано занижение значений Т-критерия для шейки бедра при сравнении результатов, полученных при ККТ и ДРА, на 0,1 СО и 0,18 СО соответственно [9, 12]. Так, В.С.С. Khoo и соавт. [9] сравнивали результаты оценки состояния костной ткани методом синхронной ККТ и ДРА, проводившейся на денситометре Hologic QDR 2000. Было показано смещение значений МПК для первого метода относительно второго на 0,01 г/см<sup>2</sup> при хорошей корреляции как показателей МПК, так и Т-критерия, а также линейной зависимости показателей для шейки бедра ( $\text{ККТ}=0,958 \times \text{ДРА}-0,173$ ) и проксимального отдела бедра в целом ( $\text{ККТ}=0,867 \times \text{ДРА}-0,374$ ). Незначительные различия линейных коэффициентов, отмечавшиеся в нашей работе и в исследовании В.С.С. Khoo и соавт., могут быть связаны с использованием сканеров ДРА разных производителей (Lunar и Hologic), а также с применявшейся в нашем исследовании методикой асинхронной ККТ. Кроме того, В.С.С. Khoo и соавт. проанализировали и другие факторы, определяющие различия результатов при использовании этих методов. Например, разные методы калибровки: для ККТ минеральная плотность определяется в единицах гидроортофосфата калия ( $\text{K}_2\text{HPO}_4$ ), тогда как для ДРА применяется гидроксиапатит. Ранее были

продемонстрированы сопоставимые данные рентгеновской плотности для этих веществ, однако небольшое различие существует, и его вклад в оценку МПК увеличивается с ростом минеральной плотности [14]. Также на значения МПК влияет ПОИ. При ККТ применяется технология автоматического исключения окружающих мягких тканей при подготовке к анализу, тогда как при ДРА оценивается все изображение после разметки, а костная ткань определяется по границе плотностей. С этим может быть связано уменьшение площади области проксимального отдела бедра в целом по данным ККТ относительно ДРА. При этом выраженное занижение МСК при ККТ для обеих зон сканирования, отмеченное в нашем исследовании, вероятно, обусловлено отдельным расчетом МСК при ККТ для губчатого вещества и кортикального слоя с последующим их суммированием.

Аналогичные данные были получены С.Е. Сапп и соавт. [6] при сравнении синхронной ККТ и ДРА с использованием денситометра Hologic QDR 1000. В данной работе продемонстрированы следующие линейные зависимости между двумя методами: для шейки бедра  $KKT=0,888 \times ДРА - 0,004$ , для области «все бедро»  $KKT=1,006 \times ДРА - 0,106$ . В работе Х. Cheng и соавт. [15] сравнивались результаты ККТ на КТ сканере Toshiba с 16 срезами и ДРА с денситометром Lunar (GE Healthcare). При этом Т-критерий был рассчитан не по базе NHANES III, которая применялась для расчетов на денситометре в нашей работе, а по национальным популяционным данным. В итоге авторы также получили сопоставимые с нашими данные по графикам Бленда – Альтмана.

Помимо сравнения показателей состояния костной ткани, в некоторых работах изучалась чувствительность и специфичность методов при прогнозировании переломов. В этих исследованиях было показано, что ККТ обладает сопоставимыми с ДРА или даже большими возможностями [16, 17].

При анализе распределения пациентов по категориям остеопороз/остеопения/норма при ККТ было выявлено на 26,6% больных с остеопорозом больше, чем при ДРА. Это связано с заниженными значениями Т-критерия по области шейки бедра и бедра в целом. Согласно коэффициентам линейной зависимости Т-критерия, для ДРА и ККТ проведена коррекция значений Т-критерия для ККТ по шейке бедра. Подобный подход к коррекции результатов МПК был также предложен Т.Ж. Zierniewicz и соавт. [12].

Следует отметить, что показатели смещения в формулах линейной корреляции для Т- критерия и смещения, определявшегося по методу Бленда – Альтмана, близки

как для шейки бедренной кости, так и для бедра в целом, а углы наклона близки к «1». Графически это выражается в том, что пунктирная линия аппроксимации практически параллельна непрерывной линии «идеальной калибровки», что значительно упрощает корректировку Т-критерия для этих областей измерения с помощью ККТ путем добавления к его значениям средней разницы показателей, которая составляет 0,29 и 0,72 соответственно.

Ограничениями настоящей работы являются ее одномоментный характер, который не позволил определить вклад полученных результатов в риск переломов; небольшой размер выборки; включение в анализ данных по МПК проксимального отдела бедра с двух сторон; использование определенных моделей ККТ (Mindways) и денситометра (Lunar), что не позволяет экстраполировать полученные результаты на другие аппараты.

### Заключение

Показана хорошая корреляция результатов, полученных при определении Т-критерия методами асинхронной ККТ и ДРА с узковерным пучком. Выявлено занижение Т-критерия при ККТ на  $-0,29$  СО для шейки бедренной кости и на  $-0,72$  СО для проксимального отдела бедра в целом. С учетом проведенного исследования при внедрении асинхронной ККТ в клиническую практику для выявления лиц с остеопорозом рекомендуется предварительно сканировать синхронный фантом для сравнения результатов ККТ и ДРА и скорректировать значения показателей МПК и Т-критерия по ККТ на среднюю разницу между ними.

### Прозрачность исследования

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.*

*Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы № АААА-А20-120071090045-7 в соответствии с Программой Департамента здравоохранения города Москвы «Научное обеспечение столичного здравоохранения» на 2020–2022 гг.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Белая ЖЕ, Белова КЮ, Бирюкова ЕВ, Дедов ИИ, Дзеранова ЛК, Драпкина ОМ, и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 2021;24(2):4-47. [Belaya ZE, Belova KYu, Biryukova EV, Dedov II, Dzeranova LK, Drapkina OM, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(2):4-47 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo12930
- International Society for Clinical Densitometry (ISCD). 2019 ISCD Official Positions – Adult. URL: <https://iscd.org/learn/official-positions/adult-positions> (Accessed: 28th February 2022).
- Link TM. Osteoporosis imaging: state of the art and advanced imaging. *Radiology*. 2012;263(1):3-17. doi: 10.1148/radiol.2631201201
- Скрипникова ИА, Щеплягина ЛА, Новиков ВЕ, Косматова ОВ, Абилова АС. Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике (Методические рекомендации). *Остеопороз и остеопатии*. 2010;2:23-34. [Skrpnikova IA, Shcheplyagina LA, Novikov VE, Kosmatova OV, Abirova AS. Possibilities of bone X-ray densitometry in clinical practice (Guidelines). *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2010; 2:23-34 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo2010223-34
- Damilakis J, Adams JE, Guglielmi G, Link TM. Radiation exposure in X-ray-based imaging techniques used in osteoporosis. *Eur Radiol*. 2010;20(11):2707-2714. doi: 10.1007/s00330-010-1845-0
- Cann CE, Adams JE, Brown JK, Brett AD. CTXA hip – an extension of classical DXA measurements using quantitative CT. *PLoS One*. 2014;9(3):e91904. doi: 10.1371/journal.pone.0091904

7. Brown JK, Timm W, Bodeen G, Chason A, Perry M, Vernacchia F, et al. Asynchronously calibrated quantitative bone densitometry. *J Clin Densitom.* 2017;20(2):216-225. doi: 10.1016/j.jocd.2015.11.001
8. Gausden EB, Nwachukwu BU, Schreiber JJ, Lorich DG, Lane JM. Opportunistic use of CT imaging for osteoporosis screening and bone density assessment: A qualitative systematic review. *J Bone Joint Surg Am.* 2017;99(18):1580-1590. doi: 10.2106/JBJS.16.00749
9. Khoo BC, Brown K, Cann C, Zhu K, Henzell S, Low V, et al. Comparison of QCT-derived and DXA-derived areal bone mineral density and T scores. *Osteoporos Int.* 2009;20(9):1539-1545. doi: 10.1007/s00198-008-0820-y
10. Pickhardt PJ, Bodeen G, Brett A, Brown JK, Binkley N. Comparison of femoral neck BMD evaluation obtained using Lunar DXA and QCT with asynchronous calibration from CT colonography. *J Clin Densitom.* 2015;18(1):5-12. doi: 10.1016/j.jocd.2014.03.002
11. Engelke K, Lang T, Khosla S, Qin L, Zysset P, Leslie WD, et al. Clinical use of quantitative computed tomography (QCT) of the hip in the management of osteoporosis in adults: The 2015 ISCD official positions – Part I. *J Clin Densitom.* 2015;18(3):338-358. doi: 10.1016/j.jocd.2015.06.012
12. Ziemlewicz TJ, Maciejewski A, Binkley N, Brett AD, Brown JK, Pickhardt PJ. Opportunistic quantitative CT bone mineral density measurement at the proximal femur using routine contrast-enhanced scans: direct comparison with DXA in 355 adults. *J Bone Miner Res.* 2016;31(10):1835-1840. doi: 10.1002/jbmr.2856
13. Петрайкин АВ, Низовцова ЛА, Сергунова КА, Ахмад ЕС, Семенов ДС, Петрайкин ФА, и др. Оценка точности асинхронной компьютерной денситометрии по данным фантомного моделирования. *Радиология – практика.* 2019;78(6):48-59. [Petraikin AV, Nisovtsova LA, Sergunova KA, Akhmad ES, Semenov DS, Petrayaykin FA, et al. Accuracy of asynchronous quantitative computed tomography by phantom modelling. *Radiology – Practice.* 2019;78(6):48-59 (In Russ.)].
14. Cameron JR. Determination of body composition *in vivo*. Wisconsin;1969.
15. Cheng X, Wang L, Wang Q, Ma Y, Su Y, Li K. Validation of quantitative computed tomography-derived areal bone mineral density with dual energy X-ray absorptiometry in an elderly Chinese population. *Chin Med J (Engl).* 2014;127(8):1445-1459.
16. Pickhardt PJ, Lee LJ, del Rio AM, Lauder T, Bruce RJ, Summers RM, et al. Simultaneous screening for osteoporosis at CT colonography: Bone mineral density assessment using MDCT attenuation techniques compared with the DXA reference standard. *J Bone Miner Res.* 2011;26(9):2194-2203. doi: 10.1002/jbmr.428
17. Yu W, Glüer CC, Grampp S, Jergas M, Fuerst T, Wu CY, et al. Spinal bone mineral assessment in postmenopausal women: A comparison between dual X-ray absorptiometry and quantitative computed tomography. *Osteoporos Int.* 1995;5(6):433-439. doi: 10.1007/BF01626604

**Петрайкин А.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1694-4682>  
**Торопцова Н.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>  
**Никитинская О.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6759-8367>  
**Кузнецов С.Ю.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8558-7725>  
**Низовцова Л.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9614-4505>  
**Ахмад Е.С.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8235-9361>  
**Артюкова З.Р.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2960-9787>  
**Семенов Д.С.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4293-2514>  
**Сергунова К.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9596-7278>  
**Владимирский А.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2990-7736>  
**Морозов С.П.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6545-6170>

# Цереброваскулярная реактивность у пациентов с сочетанием ревматоидного артрита и артериальной гипертензии

Н.В. Реброва<sup>1,2</sup>, О.Л. Саркисова<sup>2</sup>, Т.М. Рипп<sup>1</sup>, Р.С. Карпов<sup>1,2</sup>, В.Ф. Мордовин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

<sup>1</sup>Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science 634012, Russian Federation, Tomsk, Kievskaya str., 111A  
<sup>2</sup>Siberian State Medical University 634050, Russian Federation, Tomsk, Moskovskiy trakt, 2

**Контакты:** Реброва Наталья Васильевна, rebrova2009@mail.ru  
**Contacts:** Natalia Rebrova, rebrova2009@mail.ru

**Поступила** 30.07.2020  
**Принята** 23.05.2022

**Цель** исследования — изучить состояние цереброваскулярной реактивности (ЦВР) у пациентов с сочетанием ревматоидного артрита (РА) и артериальной гипертензии (АГ) в зависимости от серопозитивности по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

**Материалы и методы.** В одномоментное исследование включен 61 пациент (6 мужчин и 55 женщин) с сочетанием РА и АГ 1–2-й степени (средний возраст — 59,8±7,7 года). Продолжительность РА у обследуемых составила в среднем 11,2±7,4 года, продолжительность АГ — 12,1±8,6 года. Все пациенты получали метотрексат. В зависимости от наличия РФ и АЦЦП пациенты были разделены на подгруппы с РФ-/АЦЦП-серопозитивным и РФ-/АЦЦП-серонегативным РА. Для оценки ЦВР выполняли транскраниальную доплерографию среднечеребральных артерий (СМА) с проведением гипероксической и гиперкапнической проб. Измеряли среднюю ( $V_{mn}$ , см/с), усредненную по времени максимальную (ТАМАХ, см/с) и пиковую систолическую ( $V_{ps}$ , см/с) скорости кровотока в СМА в состоянии покоя, в течение 2 минут ингаляции 100%-го кислорода и 3 минут фазы восстановления (гипероксическая проба). Затем по этой же схеме проводили ингаляцию 4%-й смеси углекислого газа с воздухом (гиперкапническая проба). Для оценки ЦВР рассчитывали коэффициент изменения скорости кровотока относительный (КИСотн), тестовую скорость изменения (ТСИ) линейных скоростей кровотока (ЛСК) и индекс восстановления ЛСК. Данные представлены в виде  $Me [Q_1; Q_3]$ .

**Результаты и обсуждение.** В гипероксической пробе у пациентов с РА и АГ наблюдалось уменьшение силы ответной реакции кровотока в СМА на стимул, более выраженное в группе с РФ-серопозитивным РА по сравнению с РФ-серонегативным. КИСотн составил 13,4% [–19,9; –0,9] и –16,2% [–22,7; –13,4] соответственно ( $p=0,0453$ ). У пациентов с АЦЦП-позитивным РА по сравнению с пациентами с АЦЦП-негативным РА выявили более выраженное уменьшение КИСотн (–9,74% [–15,9; 2,84] и –20,9% [–25,0; –14,7] соответственно;  $p=0,0062$ ), а также ТСИ ЛСК (–0,05 см/с<sup>2</sup> [–0,09; 0,02] и –0,09 см/с<sup>2</sup> [–0,20; –0,05] соответственно;  $p=0,0488$ ). В гиперкапнической пробе у всех пациентов с сочетанием РА и АГ также наблюдали снижение силы ответной реакции мозгового кровотока на гиперкапнию. Однако статистически значимых различий в состоянии ЦВР у пациентов с серопозитивным и серонегативным РА не выявлено.

**Выводы.** Серопозитивные по РФ и АЦЦП пациенты с АГ и РА имеют более выраженные нарушения параметров ЦВР в гипероксической пробе по сравнению с пациентами серонегативными по РФ и АЦЦП.

**Ключевые слова:** цереброваскулярная реактивность, ревматоидный артрит, артериальная гипертензия, ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

**Для цитирования:** Реброва НВ, Саркисова ОЛ, Рипп ТМ, Карпов РС, Мордовин ВФ. Цереброваскулярная реактивность у пациентов с сочетанием ревматоидного артрита и артериальной гипертензии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):369–373.

## CEREBROVASCULAR REACTIVITY DEPENDING ON RHEUMATOID FACTOR AND ANTI-CITRULLINATED PROTEIN ANTIBODY POSITIVITY IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Natalia V. Rebrova<sup>1,2</sup>, Olga L. Sarkisova<sup>2</sup>, Tatiana M. Ripp<sup>1</sup>, Rostislav S. Karpov<sup>1,2</sup>, Viktor F. Mordovin<sup>1</sup>

**Objective** — to investigate cerebrovascular reactivity (CVR) depending on rheumatoid factor (RF) and anti-citrullinated protein antibody (ACPA) positivity in hypertensive patients with rheumatoid arthritis (RA).

**Subjects and methods.** A single cross-sectional study included 61 patients (mean age 59.8±7.7 years; 6 men and 55 women) with combined RA and grade 1–2 hypertension (HTN). The duration of RA was 11.2±7.4 years. The duration of HTN was 12.1±8.6 years. All patients were treated with methotrexate. RA patients were categorized into RF/ACPA seronegative and RF/ACPA seropositive subgroups. CVR was evaluated by bilateral transcranial Doppler sonography of the middle cerebral arteries (MCA) in a hyperoxic test ( $O_2$ CVR) and in a hypercapnic test ( $CO_2$ CVR). We measured MCA mean blood flow velocity ( $V_{mn}$ ), time average maximal blood flow velocity (ТАМАХ), peak systolic velocity ( $V_{ps}$ ) at baseline, within 2 minutes of 100% oxygen inhalation and within 3 minutes of recovery phase (hyperoxic test). We calculated the following indicators for assessing CVR: index changes of flow velocity mean (IFV<sub>m</sub>), speed modification of velocity (SMFV<sub>m</sub>) and normalized answer of reserve (NAR). Then, according to the same scheme, we performed a hypercapnic test with the inhalation of a 4% mixture of carbon dioxide with air. Values are presented as  $Me [Q_1; Q_3]$ .

**Results and discussion.** Hypertensive patients with RA had a decrease in response power of MCA blood flow to hyperoxia. RF-seropositive RA patients had a more pronounced decrease in the power of the response to hyperoxia compared with RF-seronegative RA patients. The values of IFV<sub>m</sub> in the hyperoxic test were –13.4 [–19.9; –0.9] versus –16.2 [–22.7; –13.4]% ( $p=0.0453$ ), respectively. ACPA-seropositive RA patients had not only a more pronounced decrease in the power of the response of MCA blood flow to hyperoxia, but also a more pronounced slowdown in the response velocity of MCA blood flow to hyperoxia compared with ACPA-seronegative RA patients. The values of IFV<sub>m</sub> in the hyperoxic test were –9.74 [–15.9; 2.84] versus –20.9 [–25.0; –14.7]% ( $p=0.0062$ ), the values of SMFV<sub>m</sub> were –0.05 [–0.09; 0.02] versus –0.09 [–0.20; –0.05]  $sm/s^2$  ( $p=0.0488$ ) respectively. Combined RA and HTN patients had a decrease in response power of MCA blood flow to hypercapnia. However, no statistical differences were found in the state of  $CO_2$ CVR between patients with seropositive RA and seronegative RA.

**Conclusion.** Hypertensive patients with seropositive RA have a more pronounced  $O_2$  CVR disorder in compared to seronegative RA patients.

**Key words:** cerebrovascular reactivity, rheumatoid arthritis, hypertension, rheumatoid factor, anti-citrullinated protein antibody

**For citation:** Rebrova NV, Sarkisova OL, Ripp TM, Karpov RS, Mordovin VF. Cerebrovascular reactivity depending on rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibody positivity in hypertensive patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):369–373 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-369-373

Кардиоваскулярные болезни лидируют в структуре причин смертности и инвалидизации во всем мире. В настоящее время активно изучается вклад коморбидных состояний в развитие и прогрессирование кардиоваскулярной патологии. Доказано, что ревматоидный артрит (РА) выступает в качестве независимого фактора риска в развитии кардиоваскулярных осложнений, в том числе и мозговых инсультов. Так, у пациентов в возрасте до 50 лет, страдающих РА, риск ишемического инсульта повышен в 1,64 раза (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,23–2,05), а геморрагического инсульта – в 1,68 раза (95% ДИ: 1,11–2,53) по сравнению с общей популяцией [1]. Наличие артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с РА увеличивает риск рецидива повторного инсульта (отношение рисков (ОР) – 1,37; 95% ДИ: 1,12–1,67), особенно ишемического инсульта и транзиторных ишемических атак (ОР=1,41; 95% ДИ: 1,13–1,74) в течение 6-летнего периода наблюдения [2].

АГ, несомненно, играет главную роль в патогенезе нарушения механизмов ауторегуляции церебрального кровотока, которые обеспечивают постоянство мозгового кровотока путем комплексного взаимодействия нейрогормональных, миогенных и эндотелиальных систем регуляции сосудистого тонуса [3, 4]. В работе М. Liu и соавт. [5] было показано, что цереброваскулярная реактивность (ЦВР) является более надежным предиктором инсульта у пациентов, перенесших острое ишемическое событие, по сравнению с выраженностью стеноза внутренних сонных и средних мозговых артерий. В связи с этим ранняя диагностика функциональных и потенциально обратимых нарушений ЦВР является одной из приоритетных задач в профилактике мозгового инсульта.

Увеличение частоты сердечно-сосудистых осложнений при РА обусловлено не только традиционными факторами риска, но и влиянием системного аутоиммунного воспалительного процесса, ведущего к гиперпродукции провоспалительных цитокинов и аутоантител, активации симпат-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем [6]. Установлено, что серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ) сопровождается увеличением сердечно-сосудистого риска уже в дебюте РА [7]. При этом наличие РФ ассоциируется с увеличением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний даже после коррекции факторов риска, в том числе у пациентов без суставных симптомов [8]. Наличие антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) характеризует более тяжелым течением РА, быстрым прогрессированием эрозивно-деструктивного процесса в суставах, высоким риском развития внесуставных проявлений. Также доказана взаимосвязь между позитивностью по АЦЦП и риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) (отношение шансов (ОШ) – 2,8; 95% ДИ: 1,19–6,56;  $p=0,009$ ) [9] и наличием эндотелиальной дисфункции [10].

Сведения о состоянии ЦВР у пациентов с РА на фоне как нормального артериального давления (АД),

так и АГ немногочисленны и ограничиваются более ранними работами нашей научной группы [11]. В связи с вышеизложенным целью исследования было изучение состояния цереброваскулярной реактивности у пациентов с сочетанием ревматоидного артрита и артериальной гипертензии в зависимости от серопозитивности по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду.

### Материалы и методы

Работа выполнена в отделении артериальной гипертензии НИИ кардиологии Томского НИМЦ в сотрудничестве с кафедрой факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России в рамках утвержденной научной темы «Разработка и внедрение новых методов диагностики и лечения пациентов с артериальной гипертензией и высоким риском осложнений». Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии (заседание № 98 от 09.12.2012) и локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (регистрационный номер № 3499 от 25.11.2013).

В одномоментное исследование был включен 61 пациент (6 мужчин и 55 женщин; средний возраст –  $59,8 \pm 7,7$  года) с сочетанием РА и АГ 1–2-й степени, которые наблюдались в Клиниках ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России в период с 2013 по 2018 г. Все пациенты до начала исследования подписали информированное согласие. Проводилось комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование для верификации диагноза, исключения вторичных форм АГ, определения сочетания факторов риска и уточнения состояния органов-мишеней. Критерии включения в исследование: сочетание РА (диагностические критерии Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г.) и эссенциальной АГ 1–2-й степени (рекомендации по диагностике и лечению АГ Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии (ESC/ESH, European Society of Cardiology/European Society of Hypertension) 2013 г.); возраст 38–70 лет; терапия метотрексатом. Критерии исключения из исследования: наличие симптоматической АГ, инсульта в анамнезе, атеросклероза брахиоцефальных артерий со стенозом  $\geq 50\%$ , ИБС, сахарного диабета, тяжелой коморбидной патологии, требующей регулярного приема препаратов; отсутствие информированного согласия пациента на проведение исследования.

Продолжительность РА составила в среднем  $11,2 \pm 7,4$  года, продолжительность АГ –  $12,1 \pm 8,6$  года. Это были преимущественно пациенты со средней степенью активности ( $3,2 \pm 1,0$  по DAS-28 (Disease Activity Score 28)) и III–IV рентгенологической стадией; у 72% больных был

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов с сочетанием РА и АГ, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатели	РФ- (n=17)	РФ+ (n=44)	АЦЦП- (n=17)	АЦЦП+ (n=44)
Возраст, годы	63,0 [54; 66]	60,0 [53; 65]	60,0 [51; 64]	59,0 [52; 62]
Продолжительность РА, годы	10,0 [7; 19]	12,0 [6; 20]	7,0 [5; 14]	8,0 [6; 16]
DAS-28	2,9 [2,5; 3,3]	3,0 [2,5; 3,6]	2,8 [2,4; 3,3]	3,0 [2,4; 3,5]
Доза метотрексата, мг/нед.	12,5 [10,0;15,0]	12,5 [10,0; 17,5]	12,5 [7,5;15,0]	15,0 [12,5; 15,0]
Продолжительность АГ, годы	10,0 [7; 17]	8,0 [5; 18]	9,0 [6; 17]	8,0 [6; 16]
Офисное САД, мм рт. ст.	148,0 [145; 155]	148,0 [141; 154]	147,0 [142; 156]	147,0 [145; 153]
Офисное ДАД, мм рт. ст.	86,0 [82; 94]	89,0 [85; 92]	87,0 [81; 94]	90,0 [87; 92]
Дислипидемия, n	15/17	40/44	14/17	42/44
Атеросклероз сонных артерий (стеноз <30%), n	11/17	26/44	10/17	28/44
Ожирение, n	7/17	21/44	7/17	18/44
Нарушение толерантности к глюкозе, n	5/17	14/44	4/17	14/44

**Примечание:** РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; РА – ревматоидный артрит; DAS-28 – Disease Activity Score 28; АГ – артериальная гипертензия; САД – систолические артериальное давление; ДАД – диастолические артериальное давление. Различия между группами статистически не значимы

серопозитивный по IgM-РФ и АЦЦП РА. Примерно у трети (36%) пациентов регистрировали внесуставные проявления, в основном ревматоидные узелки. Все пациенты получали метотрексат. Селективные нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды принимали 53% и 20% больных соответственно. Дислипидемия обнаружена в 92%, ожирение – в 44%, нарушение толерантности к глюкозе – в 31%, атеросклероз сонных артерий со стенозом менее 30% – в 65% случаев.

С целью оценки влияния РА-ассоциированных факторов на параметры ЦВР мы разделили всю выборку на подгруппы в зависимости от серопозитивности по IgM-РФ и АЦЦП. Эти группы были сопоставимы по клиническим характеристикам и противоревматической терапии (табл. 1).

Для оценки ЦВР выполняли транскраниальную доплерографию среднемозговых артерий (СМА) с проведением гипероксической и гиперкапнической проб. Измеряли среднюю (V<sub>mp</sub>, см/с), усредненную по времени максимальную (TAMAX, см/с), пиковую систолическую (V<sub>ps</sub>, см/с) и конечную диастолическую (V<sub>ed</sub>, см/с) скорости кровотока в СМА в состоянии покоя, в течение 2 минут ингаляции 100%-го кислорода и в течение 3 минут фазы восстановления (гипероксическая проба). Затем по этой же схеме проводили ингаляцию 4%-й смеси углекислого газа с воздухом (гиперкапническая проба). Для оценки фазы цереброваскулярного резерва рассчитывали коэффициент изменения скорости кровотока относительный (КИСотн), отражающий силу ответа на стимул, тестовую скорость изменения (ТСИ) линейных скоростей кровотока (ЛСК), отражающую скорость ответа на стимул; для оценки фазы ауторегуляции мозгового кровотока – индекс восстановления (ИВ) ЛСК, отражающий восстановление кровотока после прекращения воздействия.

$$\text{КИСотн} = \frac{Vps_2 - Vps_0}{Vps_0} \times 100\%$$

$$\text{ТСИ ЛСК} = (Vps_2 - Vps_0) / 120$$

$$\text{ИВ ЛСК} = Vps_0 / Vps_4,$$

где V<sub>ps0</sub>, V<sub>ps2</sub> и V<sub>ps4</sub> – пиковые скорости кровотока в СМА соответственно до, через 2 мин и через 4 мин после начала теста.

Обработку полученных данных проводили в соответствии с правилами вариационной статистики, используя программы Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., США). Анализ качественных признаков проводили с помощью точного критерия Фишера. Соответствие выборки нормальному закону распределения проверяли по критерию согласия Колмогорова – Смирнова. Количественные данные, подчиняющиеся нормальному закону распределения, представляли в виде M±SD, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение; количественные данные, не подчиняющиеся нормальному закону распределения, – в виде медианы (Me) и квартилей (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>). Статистическую значимость межгрупповых различий средних величин оценивали при помощи t-критерия Стьюдента в случае нормального распределения данных; во всех других случаях различия между независимыми группами анализировали с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Результаты статистического анализа считали статистически значимыми при p<0,05.

### Результаты

При проведении гипероксической пробы у 56% обследуемых наблюдали нарушение фазы цереброваскулярного резерва с уменьшением силы (КИСотн=12,9±10,3%) и скорости реакции кровотока в СМА на гипероксию (ТСИ ЛСК=0,09±0,08 см/с<sup>2</sup>). Показатели фазы восстановления мозгового кровотока соответствовали нормальным значениям (ИВ ЛСК=1,03±0,11). В гиперкапнической пробе у 66% обследуемых также обнаружен сниженный ответ мозгового кровотока на стимул (КИСотн=43,0±18,9%). Скорость ответа на гиперкапнию (ТСИ ЛСК=0,3±0,16 см/с<sup>2</sup>) и фаза восстановления кровотока после прекращения ингаляции (ИВ ЛСК=1,07±0,11) были в пределах нормального диапазона.

При изучении взаимосвязи иммунологических признаков РА и параметров реактивности сосудов головного мозга у пациентов с РА в сочетании с АГ мы получили следующие результаты. В группе с АГ и РФ-позитивным РА по сравнению с РФ-негативным РА отмечалось более выраженное уменьшение КИСотн (p=0,0453; табл. 2),

**Таблица 2.** Показатели ЦВР в гипероксической пробе у пациентов с РА и АГ в зависимости от серопозитивности по РФ и АЦЦП, Ме [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатель	РФ- (n=17)	РФ+ (n=44)	p	АЦЦП- (n=17)	АЦЦП+ (n=44)	p
<b>Фаза цереброваскулярного резерва</b>						
КИСотн, %	-16,2 [-22,7; -13,4]	-13,4 [-19,9; -0,9]	0,0453	-20,9 [-25,0; -14,7]	-9,74 [-15,9; 2,84]	0,0062
ТСИ ЛСК, см/с <sup>2</sup>	-0,12 [-0,18; -0,07]	-0,07 [-0,14; -0,01]	0,0760	-0,09 [-0,20; -0,05]	-0,05 [-0,09; 0,02]	0,0488
<b>Фаза ауторегуляции</b>						
ИВ ЛСК	1,0 [0,9; 1,1]	1,0 [0,9; 1,1]	0,8842	1,0 [0,9; 1,1]	1,0 [0,9; 1,1]	0,2392

**Примечание:** РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитрулинированному пептиду; КИСотн – относительный коэффициент изменения скорости кровотока в среднемозговых артериях; ТСИ – тестовая скорость изменения; ЛСК – линейная скорость кровотока; ИВ – индекс восстановления

что указывает на снижение силы ответа кровотока на гипероксию. У пациентов с АЦЦП-позитивным РА по сравнению с АЦЦП-негативным РА наблюдали более низкие значения КИСотн ( $p=0,0062$ ) и ТСИ ЛСК ( $p=0,0488$ ), что отражает уменьшение силы и скорости реакции кровотока на ингаляцию кислорода. По результатам гиперкапнической пробы статистически значимых различий параметров ЦВР у пациентов с серопозитивным и серонегативным РА не выявлено.

### Обсуждение

Полученные нами данные о состоянии ЦВР у пациентов с сочетанием РА и АГ согласуются с результатами работ, посвященных оценке ЦВР у пациентов с АГ без РА. Уже на ранних стадиях заболевания у пациентов с АГ регистрируют снижение функционального резерва мозгового кровообращения [12]. У пациентов с АГ по сравнению со здоровыми добровольцами наблюдается статистически значимое снижение силы и скорости ответных реакций на гипероксию и отсутствие нарушения ответной реакции на гиперкапнию [13].

Особенности состояния ЦВР у пациентов с сочетанием РА и АГ в зависимости от иммунологических показателей – наличия РФ и АЦЦП – ранее не описаны. Мы впервые показали наличие статистически значимо более выраженных нарушений фазы цереброваскулярного резерва в условиях гипероксии в подгруппе пациентов с РА и АГ, серопозитивных по РФ и/или АЦЦП. Механизмы ауторегуляции церебрального кровотока в фазу восстановления при сочетании РА и АГ, по-видимому, остаются сохранными, что подтверждают нормальные значения параметров кровотока в СМА.

Как известно, АЦЦП-позитивный РА ассоциирован с носительством антигена главного комплекса гистосовместимости класса II (HLA II) HLA-DR1 (и DR4), который имеет более 22 аллелей. Установлено, что носительство HLA-DRB1\*0404 ассоциируется не только с более высоким риском внесуставных проявлений при РА, но и с развитием эндотелиальной дисфункции – ведущим механизмом патогенеза поражения сердечно-сосудистой системы [14, 15]. По данным литературы, одной из возможных причин нарушения церебральной перфузии при РА, особенно при наличии АГ, является поражение головного мозга по типу церебральной болезни мелких сосудов. Она включает патологические процессы различной этиологии в микроциркуляторных сосудах головного мозга, и в генезе этих нарушений ведущую роль играет эндотелиальная дисфункция [16, 17].

Наши данные о неблагоприятном влиянии РФ и АЦЦП на состояние ЦВР у пациентов с сочетанием РА и АГ согласуются с новой парадигмой, согласно которой большое значение в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с РА имеет системное воспаление. Более того, полученные результаты совпадают с мнением экспертов EULAR, которые предложили учитывать серопозитивность по РФ и/или АЦЦП при определении прогноза кардиоваскулярных событий у пациентов с РА. РА и АГ имеют общие звенья иммунопатогенеза: медиаторы воспаления; посттрансляционные модификации пептидов/белков с последующими иммунными ответами; качественные и количественные изменения липопротеинов; повышение активности окислительного стресса; эндотелиальную дисфункцию [18, 19]. Посттрансляционные модификации белков при РА служат мишенями для аутоантител, которые могут оказывать вредное воздействие на сердечно-сосудистую систему и усиливать системное/локальное воспаление. Окислительный стресс, возникающий в результате воспаления, в свою очередь, напрямую влияет на функцию эндотелия. Механизмы патогенеза, связанные с РА, усугубляют негативное воздействие традиционных кардиоваскулярных факторов риска, в частности АГ, негативно влияя друг на друга, встраиваются в единый патологический процесс, который приводит к увеличению частоты сердечно-сосудистых осложнений у ревматологических пациентов [20]. В связи с этим наличие РФ и АЦЦП, несомненно, ухудшает прогноз пациентов с РА в сочетании с АГ и требует тщательного мониторинга структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы, включая церебральный кровоток, и коррекции как традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, так и факторов, связанных с воспалительной активностью и характерными для РА иммунологическими нарушениями.

### Прозрачность исследования

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

*Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wiseman SJ, Ralston SH, Wardlaw JM. Cerebrovascular disease in rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2016;47(4):943-950. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012052
2. Chen YR, Hsieh FI, Lien LM, Hu CJ, Jeng JS, Peng GS, et al. Rheumatoid arthritis significantly increased recurrence risk after ischemic stroke/transient ischemic attack. *J Neurol*. 2018;265(8):1810-1818. doi: 10.1007/s00415-018-8885-9
3. Куликов ВП. Артериовенозная церебральная реактивность на гиперкапнию в диагностике нарушений мозгового кровотока. *Клиническая физиология кровообращения*. 2009;(4):5-15. [Kulikov VP. Arteriovenous cerebral reactivity to hypercapnia in the diagnosis of cerebral blood flow disorders. *Clinical Physiology of Circulation*. 2009;(4):5-15 (In Russ.)].
4. Pires PW, Dams Ramos CM, Matin N, Dorrance AM. The effects of hypertension on the cerebral circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;304(12):H1598-H1614. doi: 10.1152/ajpheart.00490.2012
5. Liu M, Zhou L. Cerebrovascular reserve may be a more accurate predictor of stroke than degree of ICA or MCA stenosis. *Med Sci Monit*. 2014;20:2082-2087. doi: 10.12659/MSM.892377
6. Новикова ДС, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Артериальная гипертензия при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(3):52-68. [Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. Arterial hypertension in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(3):52-68 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-574
7. Gerli R, Bartoloni Bocci E, Sherer Y, Vaudo G, Moscatelli S, Shoenfeld Y. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(5):724-725. doi: 10.1136/ard.2007.073718
8. Tomasson G, Aspelund T, Jonsson T, Valdimarsson H, Felson DT, Gudnason V. Effect of rheumatoid factor on mortality and coronary heart disease. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1649-1654. doi: 10.1136/ard.2009.110536
9. López-Longo FJ, Oliver-Miñarro D, de la Torre I, González-Díaz de Rábago E, Sánchez-Ramón S, Rodríguez-Mahou M, et al. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(4):419-424. doi: 10.1002/art.24390
10. Hjeltnes G, Hollan I, Førre Ø, Wiik A, Mikkelsen K, Agewall S. Anti-CCP and RF IgM: Predictors of impaired endothelial function in rheumatoid arthritis patients. *Scand J Rheumatol*. 2011;40(6):422-427. doi: 10.3109/03009742.2011.585350
11. Реброва НВ, Анисимова ЕА, Саркисова ОЛ, Мордовин ВФ, Карпов РС, Рипп ТМ, и др. Реактивность сосудов головного мозга у больных ревматоидным артритом в сочетании с артериальной гипертензией и без нее. *Терапевтический архив*. 2015;87(4):24-29. [Rebrova NV, Anisimova EA, Sarkisova OL, Mordovin VF, Karpov RS, Ripp TM, et al. Cerebrovascular reactivity in patients with rheumatoid arthritis concurrent with and without hypertension. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;87(4):24-29 (In Russ.)].
12. Кривенко ЛЕ, Кузьменко ЕА, Вуд ТГ, Шерстнева ЕП. Оценка цереброваскулярной реактивности и функционального резерва мозгового кровообращения по данным функциональных проб у больных гипертонической болезнью. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2013;1:9-13. [Krivenko LE, Kuzmenko EA, Wood TG, Sherstneva EP. Estimation the cerebral reactivity and the functional reserve of the brain circulation by the different functional tests in the patients with hypertensive disease. *Far Eastern Medical Journal*. 2013;1:9-13 (In Russ.)].
13. Рипп ТМ, Мордовин ВФ, Рипп ЕГ, Реброва НВ, Семке ГВ, Пекарский СЕ, и др. Комплексная оценка параметров цереброваскулярной реактивности. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2016;31(1):12-17. [Ripp TM, Mordovin VF, Ripp EG, Rebrova NV, Semke GV, Pekarsky SE, et al. Comprehensive evaluation of cerebral vascular reserve parameters. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2016;31(1):12-17 (In Russ.)]. doi: 10.29001/2073-8552-2016-31-1-12-17
14. Мошнина МА. Генетика ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2005;43(4):62-68. [Moshnina MA. Rheumatoid arthritis genetics. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(4):62-68 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2005-620
15. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Inflammation and endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(2):115-117.
16. Шилкина НП, Спиринов НН, Юнонин ИЕ, Виноградов АА. Мозговая перфузия, артериальная гипертензия и эндотелиальная дисфункция при ревматоидном артрите. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(3-2):68-75. [Shilkina NP, Spirin NN, Yunonin IE, Vinogradov AA. Cerebral perfusion, arterial hypertension and endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(3-2):68-75 (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro201911903268
17. Poggesi A, Pasi M, Pescini F, Pantoni L, Inzitari D. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: A review. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(1):72-94. doi: 10.1038/jcbfm.2015.116
18. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: Mechanisms and implications. *BMJ*. 2018;361:k1036. doi: 10.1136/bmj.k1036
19. Navarro-Millán I, Yang S, DuVall SL, Chen L, Baddley J, Cannon GW, et al. Association of hyperlipidaemia, inflammation and serological status and coronary heart disease among patients with rheumatoid arthritis: Data from the National Veterans Health Administration. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(2):341-347. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204987
20. Arnab B, Biswadip G, Arindam P, Shyamash M, Anirban G, Rajan P. Anti-CCP antibody in patients with established rheumatoid arthritis: Does it predict adverse cardiovascular profile? *J Cardiovasc Dis Res*. 2013;4(2):102-106. doi: 10.1016/j.jcdr.2012.09.003

Реброва Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3294-6568>

Саркисова О.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9375-1000>

Рипп Т.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5898-0361>

Карпов Р.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7011-4316>

Мордовин В.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2238-4573>



# Факторы, влияющие на развитие сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой (результаты многолетнего проспективного исследования)

О.В. Желябина<sup>1</sup>, М.С. Елисеев<sup>1</sup>, С.И. Глухова<sup>1</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34a  
<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

**Контакты:** Желябина Ольга Владимировна, [olga-sheliabina@mail.ru](mailto:olga-sheliabina@mail.ru)  
**Contacts:** Olga Zhelyabina, [olga-sheliabina@mail.ru](mailto:olga-sheliabina@mail.ru)

Поступила 21.01.2022  
Принята 23.05.2022

Можно предположить, что на риск развития сахарного диабета 2-го типа (СД2) у пациентов с подагрой могут оказывать влияние факторы, непосредственно относящиеся к заболеванию.

**Цель исследования** – выявить факторы, влияющие на развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой.

**Материал и методы.** Включено 444 пациента (49 женщин, 395 мужчин) в возрасте  $\geq 18$  лет с подагрой, не имеющих СД. Медиана длительности наблюдения – 5,66 [2,69; 7,64] года. Для выявления факторов, ассоциирующихся с риском развития СД2, использована многофакторная логистическая регрессия, включившая: пол; наличие СД2 у родственников; недостаточную физическую активность; несбалансированное питание; возраст  $\geq 45$  лет; развитие  $\geq 4$  приступов подагрического артрита в год; наличие тофусов; индекс массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>; наличие артериальной гипертензии (АГ); прием аллопуринола, фебуксостата, глюкокортикоидов, диуретиков, метформина, колхицина; скорость клубочковой фильтрации  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; сывороточный уровень мочевой кислоты (МК)  $\geq 420$  мкмоль/л и  $\geq 480$  мкмоль/л.

**Результаты.** СД2 развился у 108 (24,3%) пациентов. По данным многофакторной модели, увеличивали риск СД2: развитие  $\geq 4$  приступов артрита в год (отношение шансов (ОШ) – 5,23; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 2,98–9,19;  $p=0,0001$ ); наличие тофусов (ОШ=2,61; 95% ДИ: 1,50–4,54;  $p=0,001$ ); сывороточный уровень МК  $\geq 480$  мкмоль/л (ОШ=2,261; 95% ДИ: 1,02–5,00;  $p=0,144$ ); прием диуретиков (ОШ=2,35; 95% ДИ: 1,19–4,6;  $p=0,014$ ). Снижал риск развития СД2 прием фебуксостата (ОШ=0,31; 95% ДИ: 0,11–0,84;  $p=0,022$ ) и метформина (ОШ=0,49; 95% ДИ: 0,21–1,16;  $p=0,107$ ).

**Вывод.** Риск СД2 у пациентов с подагрой ассоциируется с высокой частотой приступов артрита, уровнем МК  $\geq 480$  мкмоль/л, наличием АГ, приемом диуретиков, тогда как применение фебуксостата и метформина снижает риск.

**Ключевые слова:** подагра, сахарный диабет 2-го типа, мочевая кислота

**Для цитирования:** Желябина ОВ, Елисеев МС, Глухова СИ, Насонов ЕЛ. Факторы, влияющие на развитие сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой (результаты многолетнего проспективного исследования). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):374–380.

## CONTRIBUTING FACTORS OF DIABETES MELLITUS AMONG PATIENTS WITH GOUT (RESULTS OF THE LONG-TERM PROSPECTIVE STUDY)

Olga V. Zheliabina<sup>1</sup>, Maxim S. Eliseev<sup>1</sup>, Svetlana I. Glukhova<sup>1</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1,2</sup>

It is assumed that the risk of developing type 2 diabetes mellitus (T2DM) in patients with gout is influenced by both generally accepted risk factors and factors related to gout.

**Objective.** To evaluate the impact of various risk factors for T2DM in patients with gout.

**Material and methods.** 444 patients (49 women, 395 men)  $\geq 18$  years old with gout and without DM were included. Duration of observation was 5.66 [2.69; 7.64] g. To identify factors associated with the risk of developing T2DM, multivariate logistic regression was used, which included: sex; T2DM in relatives; insufficient physical activity; unbalanced diet; age  $\geq 45$  years;  $\geq 4$  attacks per year; presence of tophi; BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; allopurinol, febuxostat, glucocorticoids, diuretics, metformin, colchicine; GFR  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>; serum uric acid level (sUA)  $\geq 420$   $\mu$ mol/l and  $\geq 480$   $\mu$ mol/l.

**Results.** T2DM developed in 108 (24.3%) patients. According to the multivariate model, the presence of  $\geq 4$  attacks of arthritis per year increased the risk of T2DM (OR=5.23; 95% CI: 2.98–9.19;  $p=0.0001$ ); presence of tophi (OR=2.61; 95% CI: 1.50–4.54;  $p=0.001$ ); sUA  $\geq 480$   $\mu$ mol/l (OR=2.26; 95% CI: 1.02–5.00;  $p=0.144$ ), diuretics (OR=2.35; 95% CI: 1.19–4.64;  $p=0.014$ ). Febuxostat (OR=0.31; 95% CI: 0.11–0.84;  $p=0.022$ ) and metformin (OR=0.49; 95% CI: 0.21–1.16;  $p=0.107$ ) reduced the risk of developing T2DM.

**Conclusion.** Risk of T2DM in patients with gout is associated with high incidence of arthritis attacks, МК  $\geq 480$   $\mu$ mol/l, hypertension, diuretic use, and febuxostat and metformin reduces risk.

**Key words:** gout, type 2 diabetes mellitus, uric acid

**For citation:** Zheliabina OV, Eliseev MS, Glukhova SI, Nasonov EL. Contributing factors of diabetes mellitus among patients with gout (results of the long-term prospective study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):374–380 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-374-380

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) — одна из наиболее актуальных проблем последних нескольких десятилетий, седьмая по частоте причина смерти пациентов в мире [1]. Опасность растущей распространенности СД2 заключается, в том числе, и в серьезных осложнениях, связанных с ним [2].

Быстрый рост заболеваемости СД2 связывают не только с эпидемией ожирения, но и с увеличением доли стареющего населения, социально-экономическим развитием, урбанизацией, высококалорийным питанием и снижением физической активности. В целом повышение риска СД2 обусловлено сочетанием ряда генетических и метаболических факторов. Немодифицируемые факторы включают этническую принадлежность, семейный анамнез, предыдущий гестационный диабет и пожилой возраст; к основным поддающимся изменению факторам относятся ожирение, несбалансированное питание, уровень физической активности и курение [3].

Быстрорастущая распространенность подагры также не вызывает сомнений: всего за 10 лет выявлено 60%-е увеличение распространенности подагры или гиперурикемии (ГУ) [4]. Описано множество факторов риска, которые способствуют возникновению или прогрессированию подагры, включая возраст, мужской пол, ожирение, употребление алкоголя и различных лекарств [5, 6].

Возможно, почти двукратное повышение частоты СД2 у больных подагрой может быть связано с наличием большого количества общих факторов риска развития этих двух заболеваний [7–9]. Однако также не исключается влияние факторов, присущих собственно подагре — ГУ и хронического микрокристаллического воспаления. Так, связь ГУ и подагры с синдромом инсулинорезистентности (метаболическим синдромом (МС)) была отмечена вскоре после его описания G.M. Reaven в 1988 г. [10, 11] и продолжает обсуждаться, в том числе, с позиции потенциальных возможностей коррекции нарушений углеводного обмена с помощью уратснижающей терапии (УСТ) [12]. Так, недавние исследования показали, что увеличение уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке на каждый 1 мг/дл сопровождалось увеличением риска СД2 на 17% [13, 14].

Тем не менее, проспективных исследований, направленных на изучение факторов риска развития СД2, которые могли бы объяснить причины его высокой распространенности у пациентов с подагрой, до настоящего времени не было.

**Целью** нашей работы была оценка влияния различных факторов риска сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой по результатам многолетнего проспективного наблюдения.

## Материалы и методы

В проспективное одноцентровое исследование включались пациенты с подагрой, обращающиеся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

Критериями включения были возраст старше 18 лет и диагноз подагры, соответствующий критериям S. Wallace и соавт. [15]. Критериями исключения являлись наличие СД, беременность.

Проведен скрининг 541 пациента с подагрой. У 97 из них на первом визите был выявлен СД2, и они в исследование включены не были. Таким образом,

в одноцентровое проспективное исследование было включено 444 пациента с подагрой и без СД.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом; все пациенты подписали информированное согласие. Данные на каждого пациента во время визитов заносили в индивидуальную регистрационную карту, динамическое наблюдение осуществлялось не реже 1 раза в 2 года.

Для подтверждения диагноза СД2 использовались критерии Всемирной организации здравоохранения 1999 г. [16].

Во время визитов проводились сбор анамнеза, осмотр пациентов. Оценивались антропометрические параметры: рост, масса тела, окружность талии (ОТ), индекс массы тела (ИМТ). Диагностика ожирения и определение его степени осуществлялись по ИМТ: ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup> расценивался как нормальный; ИМТ от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> соответствовал избыточной массе тела; ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> — ожирению [17]. Абдоминальное ожирение (АО) диагностировалось при ОТ  $\geq 94$  см у мужчин и  $\geq 80$  см у женщин. Определяли наличие и количество подкожных тофусов, количество подагрических приступов за прошедший год, число пораженных суставов за время болезни.

Лабораторное исследование включало определение сыровоточного уровня глюкозы, креатинина, мочевой кислоты, С-реактивного белка (СРБ), гликолизированного гемоглобина.

Статистическая обработка полученных данных проведена на персональном компьютере с использованием методов параметрической и непараметрической статистики в прикладной программе Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Для качественных признаков представлены абсолютные и относительные величины ( $n$ , %), для количественных — медиана, 25-й и 75-й перцентили. При сравнении двух независимых групп по количественным признакам применяли критерий Манна — Уитни, по качественным признакам — критерий  $\chi^2$ . Взаимосвязь признаков оценивали с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Для выявления факторов, ассоциирующихся с развитием СД2 у пациентов с подагрой, была использована многофакторная логистическая регрессия. В модель включены следующие факторы: пол; наличие СД2 у родственников; недостаточная физическая активность; несбалансированное питание; возраст  $\geq 45$  лет;  $\geq 4$  подагрических приступов в год; наличие тофусов; ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>; наличие артериальной гипертензии (АГ); прием аллопуринола, фебуксостата, глюкокортикоидов (ГК), диуретиков, гипотензивных препаратов, метформина, колхицина; скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; сыровоточный уровень МК  $\geq 420$  мкмоль/л и  $\geq 480$  мкмоль/л. Признаки, при которых отношение шансов (ОШ) имело  $p < 0,15$ , рассматривались как ассоциированные с развитием СД2.

## Результаты

СД2 за время наблюдения развился у 108 из 444 (24,3%) пациентов, включенных в исследование. За период наблюдения умерли 34 пациента, 5 пациентов были потеряны для наблюдения.

Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов с подагрой, а также сравнительная характеристика пациентов, имевших и не имевших к концу наблюдения СД2, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика включенных в исследование больных подагрой

Параметры	Все пациенты (n=444)	СД2 развился (n=108)	СД2 не развился (n=297)	p*
Мужчины, n (%)	395 (88,9)	96 (88,8)	265 (89,2)	0,92
Возраст, годы, M±σ	51,2±11,7	52,8±10,9	49,7±11,9	0,02
Длительность наблюдения (годы), Me [25-й; 75-й перцентили]	5,7 [2,7; 7,6]	5,3 [2,2; 7,9]	6 [2,8; 7,7]	0,38
Длительность подагры (годы), Me [25-й; 75-й перцентили]	5,6 [1,6; 7,2]	5,1 [1,4; 7]	5,6 [1,9; 7,2]	0,55
Наличие тофусов, n (%)	176 (39,6)	64 (59,3)	89 (29,9)	0,001
≥4 приступов артрита в год, n (%)	181 (40,8)	73 (67,6)	94 (31,6)	0,001
Число приступов артрита в год, Me [25-й; 75-й перцентили]	5 [2; 7]	5 [2; 9]	4 [2; 6]	0,004
Количество пораженных суставов за время болезни ≥5, n (%)	339 (76,4)	86 (79,6)	220 (74,1)	0,25
Соблюдение гипопуриновой диеты, n (%)	88 (19,8)	27 (25)	53 (17,8)	0,11
Курение, n (%)	101 (22,7)	26 (24,1)	65 (21,9)	0,64
Употребление алкоголя ≥20 единиц в неделю, n (%)	174 (42,9)	47 (43,5)	127 (42,7)	0,89
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), M±σ	29,97±4,8	30,11±5,03	30,03±4,77	0,89
ИМТ≥25 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	380 (85,6)	95 (87,9)	252 (84,8)	0,43
ИМТ≥30 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	213 (47,9)	54 (50)	146 (49,1)	0,88
АО (ОТ≥80 см у женщин, ≥94 см у мужчин), n (%)	253 (56,9)	96 (88,9)	264 (88,9)	0,99
СД у родственников 1-й линии родства, n (%)	94 (21,2)	43 (39,8)	55 (18,5)	0,001
СД у родственников 1-й и 2-й линии родства, n (%)	99 (22,3)	53 (49,1)	76 (25,6)	0,0001
Недостаточная физическая активность, n (%)	327 (73,6)	80 (74,1)	196 (65,9)	0,12
Несбалансированное питание, n (%)	344 (77,5)	82 (75,9)	202 (68,1)	0,12
<b>Лабораторные показатели</b>				
СРБ (мг/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	14,7 [4,9; 19,7]	13,33 [4,2; 18,8]	14,9 [4,9; 17,5]	0,74
СРБ≥5 мг/л, n (%)	318 (71,6)	74 (68,5)	213 (71,7)	0,53
Глюкоза (ммоль/л), M±σ	5,42±0,82	5,33±0,8	5,5±0,8	0,2
Холестерин (ммоль/л), M±σ	5,65±1,37	5,5±1,3	5,7±1,4	0,22
Холестерин ≥5 ммоль/л, n (%)	302 (68,0)	70 (64,8)	205 (69)	0,42
Уровень триглицеридов ≥2,5 ммоль/л, n (%)	173 (38,9)	48 (44,4)	111 (37,4)	0,2
Креатинин (мкмоль/л), M±σ	101,53±31,15	100,9±28,15	101,6±32,7	0,85
СКФ<60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%)	48 (10,8)	12 (11,1)	32 (10,7)	0,92
МК (мкмоль/л), M±σ	500,0±111,7	541,23±115,1	480,05±102,6	0,0001
МК<300 мкмоль/л, n (%)	90 (22,2)	13 (12,54)	77 (26,6)	0,003
МК≥480 мкмоль/л, n (%)	228 (56,3)	77 (71,3)	151 (50,8)	0,0002
МК≥420 мкмоль/л, n (%)	348 (78)	82 (76)	236 (79)	0,14
МК≥600 мкмоль/л, n (%)	72 (17,8)	37 (34,3)	35 (11,8)	0,0002
<b>Сопутствующие заболевания</b>				
ИБС, n (%)	124 (27,9)	37 (34,3)	69 (23,2)	0,003
АГ, n (%)	361 (81,3)	94 (87)	233 (78,4)	0,05
ХСН, n (%)	51 (11,5)	12 (11)	27 (9)	0,54
ИМ, n (%)	36 (8,1)	12 (11)	17 (5,7)	0,006
ОНМК, n (%)	19 (4,3)	6 (5,5)	9 (3)	0,23
МКБ, n (%)	210 (47,3)	61 (56,5)	149 (50,2)	0,26
<b>Медикаментозная терапия</b>				
Уратснижающие препараты, n (%)	326 (73,4)	80 (74,1)	231 (77,8)	0,74
Аллопуринол, n (%)	280 (63,1)	73 (67,6)	190 (63,9)	0,5
Фебуксостат, n (%)	46 (10,4)	7 (6,5)	41 (13,8)	0,042
Метформин, n (%)	59 (13,3)	10 (9,5)	49 (16,5)	0,06
Канакинумаб, n (%)	19 (4,3)	5 (4,6)	13 (4,4)	0,9
Диуретики, n (%)	85 (19,1)	30 (27,7)	44 (14,8)	0,003
Глюкокортикоиды, n (%)	164 (36,9)	51 (47,2)	108 (36,4)	0,047
Антигипертензивные препараты, n (%)	361 (81,3)	79 (73,1)	150 (50,5)	0,0001

**Примечание:** \* – различия между пациентами, у которых развился и не развился сахарный диабет 2-го типа; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; ИМТ – индекс массы тела; АО – абдоминальное ожирение; ОТ – окружность талии; СРБ – С-реактивный белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; МК – мочевая кислота; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; МКБ – мочекаменная болезнь

Как видно из представленных данных, пациенты, у которых за время наблюдения развился СД2, были старше, и у их родственников частота СД2 была выше, чем в семьях больных без СД2. Кроме того, у пациентов с СД2 чаще выявлялись АГ, подкожные тофусы; они имели  $\geq 4$  приступов артрита в год, сывороточный уровень МК  $\geq 480$  мкмоль/л и  $\geq 600$  мкмоль/л, чаще принимали диуретики и ГК. В то же время уровень МК  $< 300$  мкмоль/л чаще встречался у пациентов без СД2.

Для выявления факторов риска, ассоциирующихся с развитием СД2 у больных подагрой, была использована многомерная модель логистической регрессии. Чувствительность модели составила 46,3%, специфичность – 92,3%, коэффициент множественной детерминации  $R^2 = 0,373$ . Факторы, ассоциирующиеся с риском СД2, представлены в таблице 2.

**Таблица 2.** Факторы, ассоциирующиеся с увеличением или снижением риска СД2

Факторы	ОШ	95% ДИ	p
Мужской пол	1,01	0,42–2,47	0,977
СД у родственников	1,69	0,61–4,68	0,311
Недостаточная физическая активность	0,85	0,44–1,67	0,644
Несбалансированное питание	1,48	0,78–2,82	0,231
Возраст $\geq 45$ лет	1,25	0,65–2,40	0,505
$\geq 4$ приступов артрита в год	5,23	2,98–9,19	0,0001*
Наличие тофусов	2,61	1,50–4,54	0,001*
ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup>	1,33	0,77–2,32	0,307
АГ	1,82	0,83–4,02	0,137*
СКФ $< 60$ мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	0,22	0,03–1,87	0,165
МК $\geq 420$ мкмоль/л	1,61	0,79–3,25	0,182
МК $\geq 480$ мкмоль/л	2,26	1,02–5,01	0,044*
<b>Медикаментозная терапия</b>			
Колхицин	0,76	0,44–1,31	0,33
Диуретики	2,35	1,19–4,6	0,014*
Метформин	0,49	0,21–1,16	0,107*
Аллопуринол	1,26	0,69–2,29	0,456
Фебуксостат	0,31	0,11–0,84	0,022*
ГК	1,12	0,64–1,99	0,69

**Примечание:** ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; СД – сахарный диабет; ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; МК – мочевая кислота; ГК – глюкокортикоиды; \* – признаки, для которых ОШ имело  $p < 0,15$ , рассматривались как ассоциированные с развитием СД 2-го типа

Развитие  $\geq 4$  приступов артрита в год ассоциировалось с увеличением риска развития СД2 в 5 раз; при наличии тофусов он был повышен в 2,6 раза; при уровне МК  $\geq 480$  мкмоль/л – в 2,3 раза; при проведении антигипертензивной терапии – в 2,6 раза; при использовании диуретиков – в 2,4 раза. Напротив, прием фебуксостата сопровождался снижением риска развития СД2 в 3,2 раза, прием метформина – в 2,02 раза.

### Обсуждение

Взаимосвязь между ГУ, подагрой и компонентами МС, включая нарушения углеводного обмена, показана во многих, в том числе популяционных, исследованиях [18–20]. Накапливаются данные о том, что наличие

подагры повышает риск развития МС и непосредственно СД2. Так, Н.К. Choi и соавт. [21] в проспективном исследовании изучили связь между подагрой и риском возникновения СД2 в течение 6 лет у 11 351 мужчины с высоким сердечно-сосудистым риском и установили, что мужчины с подагрой подвержены более высокому риску развития СД2 независимо от других известных факторов. S.C. Kim и соавт. [22] показали, что подагра была связана с повышенным риском развития СД2 по сравнению с остеоартритом после поправки на потенциальные искажающие факторы. Однако в проведенных ранее исследованиях анализировали влияние факторов риска СД2 в когортах пациентов с ГУ и подагрой, но не факторы, относящиеся непосредственно к подагре, такие как тяжесть заболевания, что было сделано нами впервые.

Причина влияния подагры на риск СД2 до конца не изучена; возможные объяснения включают наличие системного воспаления, которое может ухудшить чувствительность к инсулину, а также связанное с внутриклеточным синтезом уратов ингибирование фермента АМР-киназы, которое может играть центральную роль в генезе как ГУ, так и гипергликемии в случае потребления большого количества фруктозы [23]. Другие исследования показывают, что с развитием гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, и, как следствие, СД2 может быть связана повышенная активность ксантиноксидазы, причем независимо от сывороточного уровня уратов [24, 25]. Y.H. Rho и соавт. [7], основываясь на результатах собственного популяционного исследования, предположили несколько потенциальных патофизиологических механизмов, которые могут быть причиной частого сочетания подагры и СД2, включая такие, как хроническое воспаление, свойственное подагре, влияние половых гормонов, применение ряда лекарственных препаратов и генетические факторы. Н.М. Lai и соавт. [26] установили, что подагра и СД2 имеют целый ряд общих генетических факторов, повышающих вероятность сочетания этих двух заболеваний.

Кроме того, может иметь значение и наличие у подагры и СД2 общих факторов риска, среди которых ожирение, наличие АГ, особенности питания, нарушения липидного обмена, употребление мочегонных препаратов. Так, ранее нами было выявлено, что у пациентов с подагрой, имевших СД2, чаще выявляются такие традиционные факторы риска СД2, как наличие АГ и прием диуретиков [27]. Кроме того, нами было отмечено, что подагра, сочетавшаяся с СД2, протекала тяжелее: у таких больных чаще выявлялись подкожные тофусы, а уровень МК сыворотки был выше. Ранее в небольшом исследовании было показано, что подагра, сопровождавшаяся нетяжелым СД2, характеризуется более высоким сывороточным уровнем МК, определявшимся до назначения УСТ. Приступы артрита у таких больных развиваются чаще, а число пораженных суставов у них больше, чем у пациентов с подагрой без СД2 [28].

Эти данные позволили предположить, что если наблюдаемая связь между подагрой и СД2 является причинно-следственной, то частота развития СД2 должна прямо коррелировать с тяжестью подагры, в частности с такими проявлениями заболевания, как частота приступов артрита, наличие тофусов и неконтролируемой ГУ. И напротив, эффективное лечение подагры с применением адекватной УСТ может быть одним из возможных способов снижения этого риска.

Полученные результаты подтверждают данную гипотезу. По результатам логистического регрессионного анализа было установлено, что, помимо АГ и приема диуретиков, с развитием СД2 ассоциировались ГУ, высокая частота приступов артрита и наличие подкожных тофусов, тогда как отягощенная по СД2 наследственность, недостаточная физическая активность и ожирение статистически значимого влияния на риск развития СД2 в данной когорте больных не оказывали. Так, сывороточный уровень МК  $\geq 480$  мкмоль/л увеличивал вероятность развития СД2 в 2,3 раза, а у пациентов, строго контролирующихся уровнем урикемии (поддерживающих концентрацию МК сыворотки  $< 300$  мкмоль/л), СД2 развивался в 2,1 раза реже. Более того, наличие подкожных тофусов было связано с увеличением риска СД2 в 2,6 раза, а высокая частота приступов артрита ( $\geq 4$  приступов в год) сопровождалась его повышением в 5 раз.

Наши данные по влиянию уровня урикемии согласуются с результатами других работ [14, 29, 30]. Например, в финском исследовании, включавшем 557 лиц с избыточным весом или ожирением и нарушенной толерантностью к глюкозе, установлено, что исходный уровень МК являлся предиктором развития СД после поправки на возраст, пол, артериальное давление, ИМТ, уровни триглицеридов и креатинина сыворотки, физическую активность и особенности питания ( $p=0,037$ ) [30].

Другим не менее важным результатом представляют полученные нами данные о влиянии на риск развития СД2 лекарственной терапии.

В частности, нами было показано, что прием фебуксостата ассоциировался со снижением риска СД2 в 3,2 раза, тогда как для аллопуринола такой связи обнаружено не было. Данный факт можно объяснить тем, что фебуксостат следует рассматривать как более мощный уратснижающий препарат в сравнении с аллопуринолом, и вероятность достижения целевого уровня МК сыворотки при его назначении выше [31–33]. Благоприятное влияние УСТ на проявления МС может быть связано с уменьшением выраженности хронического воспаления и инсулинорезистентности. Так, J. Meng и соавт. [34] сообщили, что лечение фебуксостатом снижает уровень МК и уменьшает резистентность к инсулину у пациентов с подагрой.

Хотя ГУ является фактором риска как развития СД2, так и повышенной смертности у пациентов с СД2, и существует мнение, что снижение уровня МК может быть одной из потенциальных целей терапии у больных СД2 [35, 36], данные немногочисленных исследований, в которых изучался антидиабетогенный эффект уратснижающих препаратов, противоречивы. Так, 41 пациент с СД2 был рандомизирован для лечения аллопуринолом в дозе 100 мг/сут. или плацебо в течение 14 дней [37]. При этом не продемонстрировало значительного снижения уровня глюкозы в крови натощак или уровня гликозилированного гемоглобина ни в одной из групп. Более того, H.W. Chang и соавт. [38], проанализировав данные о применении аллопуринола и бензбромарона у 29 765 пациентов с подагрой, включенных в Тайваньскую национальную базу данных, и вдвое большее число лиц группы контроля, установили, что прием и одного, и другого препарата был связан с увеличением риска развития СД2, причем связь эта в большей степени проявлялась у пациентов, принимавших препараты длительно и в большей кумулятивной дозе, в то время как низкие дозы, наоборот, ассоциировались со снижением риска у лиц старше

50 лет [38]. Авторы указывают на ряд ограничений исследования, в частности на низкую приверженность УСТ, отсутствие данных об уровне МК, других лабораторных данных, физической активности, питания, что могло отразиться на результатах исследования. Как и в нашей работе, не наблюдалось нарастания риска СД2 при подагре с увеличением возраста, более того, было установлено, что пациенты моложе 50 лет имели больший риск СД2, чем лица старше 50 лет.

С другой стороны, несколько рандомизированных исследований показали, что снижение уровня МК с помощью аллопуринола позволяло скомпенсировать инсулинорезистентность у лиц с бессимптомной ГУ [39, 40].

Еще одним препаратом, о котором следует упомянуть в контексте полученных результатов, является метформин, прием которого сопровождается снижением риска СД2 в 2,02 раза. О профилактическом влиянии метформина на развитие СД2 у пациентов с повышенным уровнем глюкозы натощак ранее уже сообщалось [41], однако не было известно, будет ли реализован этот эффект у пациентов с подагрой. Можно предположить, что снижение риска развития СД2 было связано не только с прямым сахароснижающим действием метформина благодаря увеличению поглощения и метаболизма глюкозы в тканях и подавлению глюконеогенеза в печени, но и с плейотропными эффектами препарата, которые могут быть реализованы при подагре. Так, по данным N. Vazirpanah и соавт. [42], метформин *in vitro* снижал индуцируемую кристаллами моноурата натрия продукцию иммунными клетками провоспалительных цитокинов, прежде всего интерлейкина-1 $\beta$ , путем ингибирования mTOR (mammalian target of rapamycin), экспрессия которого моноцитами, В- и Т-лимфоцитами увеличивалась в присутствии кристаллов моноурата. Последующая фаза исследования у пациентов с подагрой показала, что применение метформина в комбинации с аллопуринолом позволяло почти вдвое снизить частоту приступов артрита в сравнении монотерапией аллопуринолом. В другой небольшой работе у пациентов с подагрой и инсулинорезистентностью применение метформина в дозе 1500 мг/сут. сопровождалось статистически значимым снижением уровня МК сыворотки, концентрации инсулина натощак и индекса инсулинорезистентности НОМА [43]. В настоящее время в ряде аналитических работ обсуждается возможность более широкого применения метформина при подагре [44, 45], однако исследований, которые могли бы подтвердить целесообразность такого лечения, пока недостаточно.

Таким образом, полученные результаты подтверждают ассоциацию факторов, относящихся непосредственно к подагре, в том числе уровня МК сыворотки, частоты приступов артрита и наличия тофусов, с риском СД2, что может быть причиной частого сочетания указанных заболеваний. Эффективное лечение подагры с применением адекватной УСТ может рассматриваться как потенциальный метод профилактики нарушений углеводного обмена у таких больных. Полученные результаты указывают на необходимость проведения дальнейших исследований по данной проблеме.

#### **Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.*

## Прозрачность исследования

Работа выполнена в рамках научного исследования «Оптимизация методов симптоматической противовоспалительной терапии у пациентов с микрокристаллическими

артритами (подагра, болезнь депонирования кристаллов пиррофосфата кальция)» (№ АААА-А20-120040190014-8). Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(4):21. doi: 10.1007/s11886-019-1107-y
- Viigimaa M, Sachinidis A, Toumpourleka M, Koutsampasopoulos K, Alliksoo S, Titma T. Macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Curr Vasc Pharmacol.* 2020;18(2):110-116. doi: 10.2174/1570161117666190405165151
- Kolb H, Martin S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Med.* 2017;15(1):131. doi: 10.1186/s12916-017-0901-x
- Wallace KL, Riedel AA, Joseph-Ridge N, Wortmann R. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. *J Rheumatol.* 2004;31(8):1582-1587.
- Menon A, Roddy E. Update on factors predisposing to gout. *Int J Clin Rheumat.* 2009;4:75-87. doi: 10.2217/17584272.4.1.75
- Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J. Risk factors for gout and prevention: A systematic review of the literature. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(2):192-202. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283438e13
- Rho YH, Lu N, Peloquin CE, Man A, Zhu Y, Zhang Y, et al. Independent impact of gout on the risk of diabetes mellitus among women and men: A population-based, BMI-matched cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):91-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205827
- Li C, Hsieh MC, Chang SJ. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(2):210-216. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835d951e
- Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: An update on prevalence and treatment options. *BMC Med.* 2017;15(1):123. doi: 10.1186/s12916-017-0890-9
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12):1595-1607. doi: 10.2337/diab.37.12.1595
- Vuorinen-Markkola H, Yki-Järvinen H. Hyperuricemia and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(1):25-29. doi: 10.1210/jcem.78.1.8288709
- King C, Lanaspas MA, Jensen T, Tolan DR, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ. Uric acid as a cause of the metabolic syndrome. *Contrib Nephrol.* 2018;192:88-102. doi: 10.1159/000484283
- van der Schaft N, Brahimaj A, Wen KX, Franco OH, Dehghan A. The association between serum uric acid and the incidence of prediabetes and type 2 diabetes mellitus: The Rotterdam Study. *PLoS One.* 2017;12(6):e0179482. doi: 10.1371/journal.pone.0179482
- Kodama S, Saito K, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(9):1737-1742. doi: 10.2337/dc09-0288
- Wallace SL, Robinson H, Masi AT, Decker JL, McCarty DJ, Yü TF. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum.* 1977;20(3):895-900. doi: 10.1002/art.1780200320
- Alberti G. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1998–1999 International Diabetes Federation European Region. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1999;107(7):390-420.
- Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i-xii,1-253.
- Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2007;57(1):109-115. doi: 10.1002/art.22466
- Kowalski J, Krzemińska A, Banach M, Pawlicki L, Śliwczynska-Rodziewicz D, Barylski M. The concentration of uric acid in patients with metabolic syndrome and cardiovascular diseases. *Open Medicine.* 2009;4(3):272-278. doi: 10.2478/s11536-009-0026-5
- Sui X, Church TS, Meriwether RA, Lobelo F, Blair SN. Uric acid and the development of metabolic syndrome in women and men. *Metabolism.* 2008;57(6):845-852. doi: 10.1016/j.metabol.2008.01.030
- Choi HK, De Vera MA, Krishnan E. Gout and the risk of type 2 diabetes among men with a high cardiovascular risk profile. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(10):1567-1570. doi: 10.1093/rheumatology/ken305
- Kim SC, Liu J, Solomon DH. Risk of incident diabetes in patients with gout: A cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(1):273-280. doi: 10.1002/art.38918
- Thottam GE, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Gout and metabolic syndrome: A tangled web. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19(10):60. doi: 10.1007/s11926-017-0688-y
- Li X, Meng X, Gao X, Pang X, Wang Y, Wu X, et al. Elevated serum xanthine oxidase activity is associated with the development of type 2 diabetes: A prospective cohort study. *Diabetes Care.* 2018;41(4):884-890. doi: 10.2337/dc17-1434
- Sunagawa S, Shirakura T, Hokama N, Kozuka C, Yonamine M, Namba T, et al. Activity of xanthine oxidase in plasma correlates with indices of insulin resistance and liver dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: A pilot exploratory study. *J Diabetes Investig.* 2019;10(1):94-103. doi: 10.1111/jdi.12870
- Lai HM, Chen CJ, Su BY, Chen YC, Yu SF, Yen JH, et al. Gout and type 2 diabetes have a mutual inter-dependent effect on genetic risk factors and higher incidences. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(4):715-720. doi: 10.1093/rheumatology/ker373
- Sheliabina O, Eliseev M, Novikova A, Chikina M. POS1140. Risk factors for the development of diabetes mellitus in patients with gout according to a 6-year prospective follow-up study. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(Suppl 1):849. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.3151
- Елисеев МС, Барскова ВГ, Насонов ЕЛ, Зилов АВ, Насонова ВА. Особенности подагры, протекающей с сахарным диабетом II типа. *Клиническая геронтология.* 2005;11(4):7-13. [Eliseev MS, Barskova VG, Nasonov EL, Zilov AV, Nasonova VA. Features of gout occurring with type II diabetes mellitus. *Clinical Gerontology.* 2005;11(4):7-13 (In Russ.)].
- Oda E. Serum uric acid is an independent predictor of metabolic syndrome in a Japanese health screening population. *Heart Vessels.* 2014;29(4):496-503. doi: 10.1007/s00380-013-0386-2
- Niskanen L, Laaksonen DE, Lindström J, Eriksson JG, Keinänen-Kiukaanniemi S, Ilanne-Parikka P, et al Serum uric acid as a harbinger of metabolic outcome in subjects with impaired glucose tolerance: The Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care.* 2006;29(3):709-711. doi: 10.2337/diacare.29.03.06.dc05-1465
- Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: The CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(2):R63. doi: 10.1186/ar2978
- Gunawardhana L, Becker MA, Whelton A, Hunt B, Castillo M, Saag K. Efficacy and safety of febuxostat extended release and immediate release in patients with gout and moderate renal impairment: Phase II placebo-controlled study. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):99. doi: 10.1186/s13075-018-1593-0

33. Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные). *Современная ревматология*. 2020;14(2):97-103. [Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Practical application of national clinical guidelines for the management of gout (preliminary data). *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):97-103 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-97-103
34. Meng J, Li Y, Yuan X, Lu Y. Effects of febuxostat on insulin resistance and expression of high-sensitivity C-reactive protein in patients with primary gout. *Rheumatol Int*. 2017;37(2):299-303. doi: 10.1007/s00296-016-3612-2
35. Zoppini G, Targher G, Negri C, Stoico V, Perrone F, Muggeo M, et al. Elevated serum uric acid concentrations independently predict cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1716-1720. doi: 10.2337/dc09-0625
36. Ito H, Abe M, Mifune M, Oshikiri K, Antoku S, Takeuchi Y, et al. Hyperuricemia is independently associated with coronary heart disease and renal dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2011;6(11):e27817. doi: 10.1371/journal.pone.0027817
37. Afshari M, Larijani B, Rezaie A, Mojtahedi A, Zamani MJ, Astanehi-Asghari F, et al. Ineffectiveness of allopurinol in reduction of oxidative stress in diabetic patients; a randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial. *Biomed Pharmacother*. 2004;58(10):546-550. doi: 10.1016/j.biopha.2004.09.012
38. Chang HW, Lin YW, Lin MH, Lan YC, Wang RY. Associations between urate-lowering therapy and the risk of type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210085. doi: 10.1371/journal.pone.0210085
39. Johnson RJ, Merriman T, Lanasa MA. Causal or noncausal relationship of uric acid with diabetes. *Diabetes*. 2015;64(8):2720-2722. doi: 10.2337/db15-0532
40. Takir M, Kostek O, Ozkok A, Elcioglu OC, Bakan A, Ereğ A, et al. Lowering uric acid with allopurinol improves insulin resistance and systemic inflammation in asymptomatic hyperuricemia. *J Investig Med*. 2015;63(8):924-929. doi: 10.1097/JIM.0000000000000242
41. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403. doi: 10.1056/NEJMoa012512
42. Vazirpanah N, Ottria A, van der Linden M, Wichers CGK, Schuiveling M, van Lochem E, et al. mTOR inhibition by metformin impacts monosodium urate crystal-induced inflammation and cell death in gout: A prelude to a new add-on therapy? *Ann Rheum Dis*. 2019;78(5):663-671. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214656
43. Барскова ВГ, Елисеев МС, Кудяева ФМ, Александрова ЕН, Волков АВ, Насонова ВА, и др. Влияние метформина на течение подагры и инсулинорезистентность. *Клиническая медицина*. 2009;87(7):41-46. [Barskova VG, Eliseev MS, Kudaeva FM, Aleksandrova EN, Volkov AV, Nasonova VA, et al. Effect of metformine on the clinical course of gout and insulin resistance. *Clinical Medicine*. 2009;87(7):41-46 (In Russ.)].
44. Salvatore T, Pafundi PC, Galiero R, Gjeloshi K, Masini F, Acierno C, et al. Metformin: A potential therapeutic tool for rheumatologists. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13(9):234. doi: 10.3390/ph13090234
45. Елисеев МС, Паневин ТС, Желябина ОВ, Насонов ЕЛ. Перспективы применения метформина у пациентов с нарушением уратного обмена. *Терапевтический архив*. 2021;93(5):628-634. [Eliseev MS, Panevin TS, Zhelyabina OV, Nasonov EL. Advantages of the use of metformin in patients with impaired uric acid metabolism. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(5):628-634 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2021.05.200795

**Желябина О.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>

**Елисеев М.С.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>

**Глухова С.И.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>

**Насонов Е.Л.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>





заболеваний легких, а также ИПЛ с прогрессирующим течением при ССД [5].

Альтернативным методом лечения тяжелых форм ССД является аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток костного мозга (ауто-ТСК).

В статье описано применение ауто-ТСК у двух пациентов с диффузной формой ССД. В обоих случаях показанием к ауто-ТСК являлись высокая активность основного заболевания, высокий кожный счет, ранняя стадия ССД с высоким риском прогрессирования ИПЛ. Динамическое наблюдение за этими пациентками продолжалось в течение 10–11 лет, что позволило оценить отдаленные результаты воздействия ауто-ТСК на клинико-иммунологические проявления диффузной формы ССД.

### Материалы и методы

Ауто-ТСК выполнялась с использованием миелоаблативного режима кондиционирования.

Процедура проводилась в два этапа:

1. Мобилизация, обработка и аферез стволовых клеток крови (СКК).

Вводился ЦФ в дозе 4 г/м<sup>2</sup>, а затем гранулоцитарный колониестимулирующий фактор роста (Г-КСФ), после чего проводился аферез СКК с последующей криоконсервацией.

2. Фаза кондиционирования (режим Атгам – ЦФ – преднизолон (ПЗ)) и трансплантации.

В течение 4 дней вводился ЦФ по 50 мг/кг, затем антилимфоцитарный/антиtimoцитарный иммуноглобулин (Атгам, 40 мг/кг/сут.) и выполнялась реинфузия СКК.

Дни до реинфузии костного мозга или СКК периферической крови обозначаются со знаком «минус» (Д–7, Д–6 и т. д.), день реинфузии – как Д=0, дни после трансплантации – со знаком «плюс» (Д+1, Д+2 и т. д.). Для уменьшения неблагоприятных реакций высокодозной терапии во время кондиционирования проводилась инфузия кристаллоидных растворов (в среднем 4–5 л в сутки) [6]. Вскоре после окончания кондиционирования и реинфузии СКК на Д+5–10 у пациента развивалась аплазия костного мозга, которая проявлялась глубокой панцитопенией периферической крови.

Восстановление гранулоцитопоза происходило на Д+13–14. В период аплазии костного мозга все больные находились в гнотобиотологических условиях (ламинарный поток). После проведения мобилизации СКК в результате иммуносупрессивного действия высокой дозы ЦФ у всех пациентов отмечено быстрое и выраженное

снижение иммуновоспалительной активности. Это позволило с целью минимизации риска инфекционных осложнений в периоде трансплантации быстро отменить иммуносупрессивные препараты и снизить суточную дозу глюкокортикоидов (ГК) до заместительной, эквивалентной 5 мг/сут. в пересчете на преднизолон.

### Клинический случай 1

Пациентка Г., 1980 года рождения, в возрасте 27 лет (в 2007 г.) отметила появление плотного отека кистей, трехфазного синдрома Рейно, артралгий, а также дисфагию. Через 2 года присоединились одышка, прогрессирующее снижение толерантности к физической нагрузке, поражение кожи дистальных фаланг в виде «крысиных укусов», уплотнение кожи бедер, голеней, предплечий, лица. Предпринималась попытка лечения ПЗ по 40 мг/сут. с постепенным снижением дозы, азатиоприном 100–150 мг/сут., метотрексатом (МТ) 10–15 мг в неделю, антагонистами кальция.

В феврале 2010 г. была обследована в отделении ревматологии НМИЦ им. В.А. Алмазова, где подтвержден диагноз диффузной формы ССД (кожный счет Роднана – 24 балла) с ИПЛ. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки отмечалось неравномерное полисегментарное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла».

При иммунологическом обследовании выявлен антинуклеарный фактор (АНФ 1:1000), антитела к nRNP/Sm++, Ro-52+, РНК полимеразе III (RP11, RP155). Данные лабораторного и инструментального обследований представлены в таблице 1. Пациентке была проведена пульс-терапия ГК (250 мг метилпреднизолона, № 3) и ЦФ (1 г ЦФ 1 раз в месяц внутривенно, № 3). Далее больная получала ПЗ по 10 мг в сутки. На фоне проводимого лечения клинически значимой положительной динамики не наблюдалось. Отмечена отрицательная динамика ИПЛ. По данным МСКТ наблюдалось увеличение объема поражения легких. В связи с прогрессированием основного заболевания и неблагоприятным прогнозом принято решение о проведении ауто-ТСК.

В ноябре 2010 г. в отделении гематологии НМИЦ им. В.А. Алмазова выполнено введение ЦФ (всего 6,8 г), мобилизация СКК. На данном этапе лечения отмечалась значительная положительная динамика – уменьшение одышки, плотного отека кистей, синдрома Рейно. В декабре 2010 г. выполнено кондиционирование по схеме ЦФ 50 мг/кг/сут. (всего 12,2 г), Атгам 40 мг/кг/сут.

Таблица 1. Динамика лабораторных и инструментальных изменений пациентки Г. после ауто-ТСК

Показатели	До ауто-ТСК	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 1 год	Через 3 года
ОЕЛ	3,4 л (70% Д)	4,4 л (90% Д)	3,91 л (78% Д)	4,66 л (94% Д)	4,86 л (98% Д)
ЖЕЛ	2,4 л (72% Д)	3,14 л (90% Д)	2,9 л (85% Д)	3,4 л (100% Д)	3,47 л (100% Д)
ООЛ	1,0 л (64% Д)	1,18 л (84% Д)	1,0 л (64% Д)	1,29 л (82% Д)	1,34 л (89% Д)
ОФВ1	2,3 л (69% Д)	2,55 л (90% Д)	2,3 л (69% Д)	2,93 л (102% Д)	2,7 л (94% Д)
Индекс Тиффно	81%	80%	78%	80%	81%
Антинуклеарный фактор	1:1000	–	1:320	–	1:320
Счет Роднана	24 балла	–	18 баллов	–	14 баллов

Примечание: ауто-ТСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток костного мозга; ОЕЛ – общая емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду манёвра форсированного выдоха; Д – должный объем



Рис. 1. Пациентка Г до ауто-ТСК

(всего 9,6 г), метилпреднизолон 250 мг/сут.; проведена ауто-ТСК. Переносимость была удовлетворительной. На Д+5 уровень лейкоцитов составил  $0,1 \times 10^9/\text{л}$ . Восстановление гранулоцитопоеза произошло на Д+13. Терапия в период проведения ауто-ТСК включала ПЗ в дозе 5 мг/сут. Данные лабораторного обследования через 3 месяца после ауто-ТСК представлены в таблице 1. На рисунках 1 и 2 представлены фотографии пациентки до и после ауто-ТСК.

После ауто-ТСК наблюдалось дальнейшее улучшение со стороны кожных и сосудистых проявлений заболевания (уменьшение плотного отека кожи, выраженности синдрома Рейно, регресс суставного синдрома).

Через 6 мес. в связи с необходимостью сохранить достигнутый эффект, удержать стабильное состояние и предупредить возможное обострение принято решение



Рис. 2. Пациентка Г. после ауто-ТСК

о проведении анти-В-клеточной терапии; к лечению добавлен МТ 20 мг в неделю. В июле 2011 г. выполнено введение РТМ 1000 мг, а в феврале 2012 г. проведен повторный курс. Отмечалась удовлетворительная переносимость терапии, статистически значимая положительная динамика – увеличение толерантности к физической нагрузке, улучшение показателей функции внешнего дыхания и бодиплетизмографии. В 2013–2014 гг. была продолжена терапия РТМ в редуцированом режиме 500 мг 1 раз в год.

С 2013 г. пациентка самостоятельно прекратила прием ПЗ и МТ. На данный момент она чувствует себя удовлетворительно, клиническая картина исчерпывается легкими проявлениями синдрома Рейно и склеродактилией.

Данные МСКТ легких представлены на рисунках 3 (2010 г., до ауто-ТСК) и 4 (2021 г.).

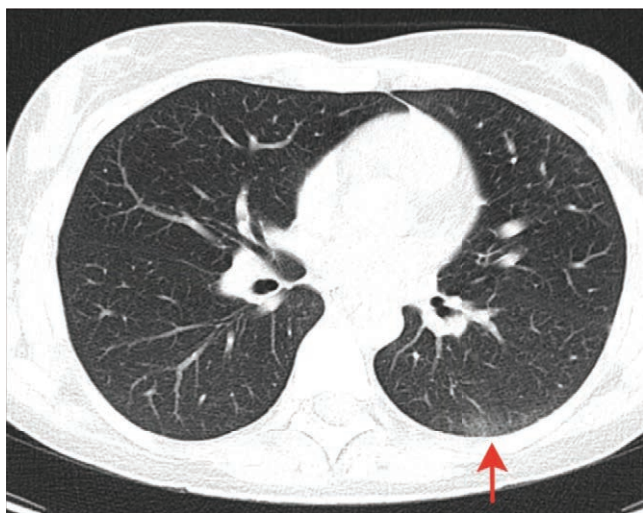


Рис. 3. МСКТ легких пациентки Г., 2010 г. (до ауто-ТСК). В нижней доле левого легкого выявляются субплеврально расположенные зоны интерстициальных изменений по типу «матового стекла» (стрелка)

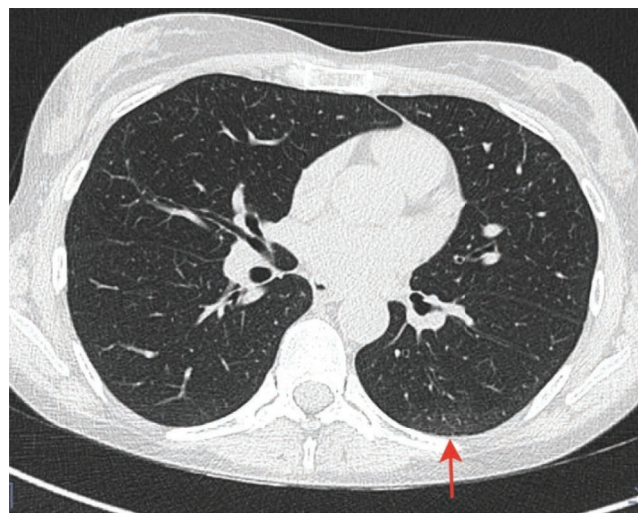


Рис. 4. МСКТ легких пациентки Г., август 2021 г. Уменьшение степени выраженности субплеврально расположенных интерстициальных изменений по типу «матового стекла» в нижней доле левого легкого с формированием на этом фоне немногочисленных фиброзных очагов (стрелка)



Рис. 5. Пациентка Л. до ауто-ТСК



Рис. 6. Пациентка Л. после ауто-ТСК

### Клинический случай 2

Пациентка Л., 1984 года рождения, в возрасте 24 лет отметила появление прогрессирующей общей и мышечной слабости, болей в суставах, повышение температуры тела до 39°C, диффузное выпадение волос, плотный отек пальцев кистей и кожи лица. Пациентка получала ПЗ в дозе 40 мг. В январе 2009 г. госпитализирована в НМИЦ им. В.А. Алмазова.

При поступлении выявлены признаки ИПЛ, синдром Рейно, склеродактилия, АНФ в титре 1:10240, антитела к nRNP/Sm+++, Sm++, Ro-52+++, SSA+++, а также к двуспиральной ДНК – более 200 ед./мл. Установлен диагноз ССД.

Данные лабораторного и инструментального обследования в динамике представлены в таблице 2. Назначен ЦФ в дозе 200 мг в неделю (до накопления кумулятивной дозы 3 г) и ПЗ в дозе 10 мг в сутки. Далее в качестве базисного препарата получала азатиоприн в дозе 100 мг в сутки. Несмотря на проводимую терапию, усилились жалобы на одышку, нарастал плотный отек кистей (счет Роднана – 25 баллов), по данным бодиплятизмографии на 2010 г. общая емкость легких составляла 64% от должного, жизненная емкость легких – 68% от должного, диффузионная способность

легких – 33% от должного. В связи с неблагоприятным прогнозом принято решение о проведении ауто-ТСК.

В декабре 2010 г. пациентка переведена в отделение гематологии НМИЦ им. В.А. Алмазова, проведена мобилизация гемопоэтических СКК с их последующим аферезом. После введения ЦФ (всего 6,6 г) наблюдался регресс плотного отека кистей. Пациентка получала 5 мг ПЗ в сутки.

В феврале 2011 года выполнено кондиционирование по схеме ЦФ 50 мг/кг/сут. (всего 12 г), Атгам 40 мг/кг/сут. (всего 9,6 г), метилпреднизолон 250 мг/сут. Проведена ауто-ТСК. Ранний посттрансплантационный период осложнился двусторонней нозокомиальной пневмонией, развившейся на Д+4. Была проведена антибактериальная терапия с положительным эффектом. Восстановление гемопоэза произошло на Д+14.

После проведения ауто-ТСК сохранялась положительная клиническая динамика плотного отека, отмечено уменьшение проявлений синдрома Рейно, снижение титра АНФ (табл. 2). Выявлено уменьшение выраженности интерстициальных изменений легких по данным МСКТ, уменьшение размеров внутригрудных лимфоузлов. Фотографии пациентки до и после АТКМ представлены на рисунках 5 и 6. По данным МСКТ уменьшился объем

Таблица 2. Динамика лабораторных и инструментальных изменений пациентки Л. после ауто-ТСК

Показатели	До ауто-ТСК	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 1 год	Через 3 года
ОЕЛ	3,2 л (63,5% Д)	2,79 л (56% Д)	–	3,85 л (77% Д)	4,18 л (83% Д)
ЖЕЛ	2,4 л (68% Д)	2,15 л (61% Д)	–	3,26 л (94% Д)	3,6 л (100% Д)
ООЛ	0,63 л (45% Д)	0,62 л (45% Д)	–	0,58 л (42% Д)	0,56 л (39% Д)
ОФВ1	2,34 л (73% Д)	2,09 л (66% Д)	–	3,15 л (100% Д)	3,27 л (104% Д)
Индекс Тиффно	92%	93%	–	91%	91%
Антинуклеарный фактор	1:10240	–	1:1000	1:320	1:320
Антитела к двуспиральной ДНК, ед./мл	более 200	75	109	95	160
Счет Роднана	25 баллов	–	14 баллов	–	4 балла

Примечание: ауто-ТСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток костного мозга; ОЕЛ – общая емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду манёвра форсированного выдоха; Д – должный объем

интерстициальных изменений в обоих легких по типу утолщения междольковых и внутридольковых перегородок. Уменьшилось диффузное снижение пневматизации легочной ткани обоих легких по типу «матового стекла».

В связи с сохранением лабораторной активности и сниженных легочных объемов с целью предупреждения возможного обострения принято решение о проведении анти-В-клеточной терапии. С мая 2011 г. по апрель 2014 г. пациентка получала РТМ в дозе 1000 мг 1 раз в 6 месяцев, а также ПЗ 5 мг в сутки, МТ 20 мг в неделю, гидроксихлорохин 200 мг в сутки. Отмечалось увеличение дыхательных объемов.

В дальнейшем клинической активности заболевания не отмечено, сохранялись проявления синдрома Рейно, а также иммунологическая активность. В 2018 г. в связи с планируемой беременностью пациентка прекратила базисную терапию, в 2019 г. родила здорового ребенка.

До 2021 г. наблюдалась стойкая ремиссия. По данным контрольной МСКТ органов грудной клетки от 19.07.2021 по легочным полям с обеих сторон субплеврально, в средних и нижних отделах отмечены диффузные сетчатые изменения легочной ткани за счет усиления периферического легочного интерстиция (утолщение стенок вторичных легочных долек и внутридольковых перегородок). Пациентка отметила нарастание одышки. Был проведен курс терапии ритуксимабом 1000 мг.

На рисунках 7 и 8 представлены срезы МСКТ легких соответственно до ауто-ТСК, в 2010 г. и в июле 2021 г. Несмотря на повышение активности заболевания в 2021 г., при сравнении МСКТ легких от 2010 г до ауто-ТСК и от 2021 г. отмечаются усиление пневматизации и локализация фиброзных изменений.

### Обсуждение

На 2021 г. в регистре Европейского общества по трансплантации костного мозга зарегистрировано более 3000 пациентов с ревматическими заболеваниями, которым была проведена ауто-ТСК [7].

Первоначальный энтузиазм сменился пониманием, что достигнутое снижение активности иммуновоспалительного процесса после ауто-ТСК оказывается нестойким у пациентов с ревматоидным артритом, ювенильным артритом. Зачастую у больных ССД ранние результаты были более обнадеживающими, что позволило выполнить 3 рандомизированных клинических исследования (РКИ).

В РКИ ASSIST [8] включено 19 пациентов с ССД. У 10 из них была проведена ауто-ТСК, и наблюдалось улучшение клинических проявлений заболевания в течение последующих 12 месяцев, в то время как у 9 пациентов из группы сравнения, получавших ЦФ, снижения активности ССД и замедления прогрессирования изменений легких не наблюдалось (отношение шансов – 110; 95% ДИ: 14,04;  $-\infty$ ;  $p=0,00001$ ).

В РКИ ASTIS было включено 156 пациентов с ССД. В первую группу вошли 79 больных, которым была проведена ауто-ТСК, а во вторую – 77 пациентов, получавших ЦФ [9]. В течение первого года наблюдения в группе ауто-ТСК отмечалось статистически значимое увеличение числа летальных исходов по сравнению с группой пациентов, получавших ЦФ – соответственно 8 и 0 ( $p=0,007$ ). Однако при использовании ауто-ТСК отмечалось повышение долгосрочной ( $p=0,006$ ; с 3-го по 10-й годы наблюдения) и общей ( $p=0,002$ ; с 3-го по 10-й годы наблюдения) выживаемости.

В РКИ SCOT [10] рандомизировали 36 участников в группу ауто-ТСК и 39 – в группу контроля. Показатели выживаемости в течение 54 месяцев составили 79% в группе ауто-ТСК и 50% – в группе ЦФ ( $p=0,02$ ). Смертность, связанная с лечением, в группе ауто-ТСК составила 3% за 54 месяца и 6% за 72 месяца по сравнению с 0% в группе ЦФ.

Причины смерти, связанной с лечением, при ауто-ТСК включали реактивацию вируса Эпштейна – Барр, лимфому, сердечную недостаточность, инфаркт миокарда и острый респираторный дистресс-синдром. Ауто-ТСК также была связана с более высоким риском вирусных



**Рис. 7.** МСКТ легких пациентки Л., 2010 г. (до ауто-ТСК). Преимущественно в нижних долях обоих легких прослеживаются интерстициальные изменения в виде утолщения внутри- и междольковых перегородок, диффузное снижение пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла» с наличием на этом фоне единичных воздушных полостей (стрелки)



**Рис. 8.** МСКТ легких пациентки Л., 19.07.2021. Уменьшение степени выраженности и площади распространения интерстициальных изменений в легких, частичное восстановление пневматизации легочной ткани, увеличение количества мелких воздушных полостей в нижних долях обоих легких (стрелки)

инфекций (27,8% в группе ауто-ТСК, 1,3% – в контрольной группе;  $p < 0,001$ ).

В метаанализе, проведенном D. Farge в 2020 г. [11], показано, что ауто-ТСК способствует быстрому достижению контроля активности и тормозит прогрессирование поражения органов-мишеней (кожа и легкие). На протяжении 1-го года наблюдается небольшой подъем смертности, связанный с риском инфекционных и токсических осложнений. Однако у переживших 1-й год наблюдения выживаемость лучше, чем у получавших ЦФ.

Согласно рекомендациям Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) по лечению ССД, ауто-ТСК рассматривается как возможная терапевтическая опция [12]. Однако этот метод имеет серьезные ограничения из-за высокой летальности (до 10%) и может применяться лишь у определенных пациентов.

В нашем наблюдении проведение ауто-ТСК с последующей терапией ритуксимабом позволило достичь быстрого контроля активности заболевания у обеих пациенток. Понятие ремиссии при ССД на данный момент отсутствует, как и валидированные количественные индексы активности, поэтому в клинических исследованиях для оценки эффекта терапии используются различные суррогатные подходы. Однако состояние пациентки Г. до настоящего момента можно расценить как клиническую ремиссию.

У пациентки Л. в течение 10 лет после ауто-ТСК не появлялось новых жалоб, что позволило родить здорового ребенка. Несмотря на повышение активности заболевания в 2021 г., при сравнении МСКТ легких от 2010 г. (до ауто-ТСК) и от 2021 г. можно видеть уменьшение степени выраженности и площади распространения интерстициальных изменений в легких, частичное восстановление пневматизации легочной ткани. Это свидетельствует о том, что в данном случае проведенную терапию можно считать успешной.

Необходимо отметить, что в обоих случаях для формирования стойкой длительной ремиссии потребовалось проведение 2-го этапа терапии – введение ритуксимаба.

В настоящее время остается открытым вопрос о необходимости поддерживающей терапии после ауто-ТСК. С учетом особенностей патогенеза ССД представляется заманчивой идея использования анти-В-клеточных препаратов, что объясняется рядом соображений. Патогенная роль В-клеток при аутоиммунных заболеваниях реализуется различными путями. Они продуцируют аутоантитела и выступают в качестве антиген-презентирующих клеток, тем самым способствуя возникновению и персистенции аутореактивных Т-клеточных клонов [13]. Кроме того, имеются указания на участие В-клеток в патогенезе фиброза, в том числе посредством продукции профиброгенных цитокинов. Методология ауто-ТСК предусматривает реинфузию концентрата СКК, полученных методом лейкофореза. В состав концентрата могут попасть аутореактивные В-клетки, которые сохранились при проведении высокодозной химиотерапии. Ввиду этого представляется обоснованным продолжение терапии РТМ в посттрансплантационном периоде (так называемая очистка трансплантата *in vivo*) [6].

## Выводы

Проведение комплексного лечения, включающего ауто-ТСК, является возможной терапевтической опцией в лечении пациентов с диффузной формой ССД с неблагоприятным прогнозом. Использование РТМ в посттрансплантационном периоде позволяет закрепить эффект терапии и привести к возникновению ремиссии.

## Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

## Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(7):940-944. doi: 10.1136/ard.2006.066068
2. Goldin JG, Kim GHJ, Tseng CH, Volkman E, Furst D, Clements P, et al. Longitudinal changes in quantitative interstitial lung disease on computed tomography after immunosuppression in the Scleroderma Lung Study II. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(11):1286-1295. doi: 10.1513/AnnalsATS.201802-0790OC
3. Giuggioli D, Lumetti F, Colaci M, Fallahi P, Antonelli A, Ferri C. Rituximab in the treatment of patients with systemic sclerosis. Our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2015;14(11):1072-1078. doi: 10.1016/j.autrev.2015.07.008
4. Zsaczay G, Levy Y. Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with tocilizumab: Case series and review of the literature. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(4):563-571. doi: 10.1016/j.berh.2019.01.011
5. Авдеев СН, Ананьева ЛП, Жилиев ЕВ, Зоннова ЕВ, Клименко АА, Конева ОА, и др. Резолюция Совета экспертов, посвященного теме «Интерстициальные заболевания легких при системной склеродермии» (14 октября 2019 г., Москва). *Современная ревматология.* 2020;14(1):125-128.
6. [Avdeev SN, Ananyeva LP, Zhilyaev EV, Zonova EV, Klimenko AA, Koneva OA, et al. The resolution of the Expert Council on Interstitial Lung Diseases in Systemic Scleroderma (Moscow, October 14, 2019). *Modern Rheumatology Journal.* 2020;14(1):125-128 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-1-125-128
7. Новик АА, Богданов АН. Принципы трансплантации костного мозга и стволовых клеток периферической крови. СПб.: Военно-медицинская академия; 2001. [Novik AA, Bogdanov AN. Principles of bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation. Saint Petersburg: Voенно-meditsinskaya akademiya; 2001 (In Russ.)].
8. European Society for Blood and Marrow Transplantation. Transplant activity survey. URL: <https://www.ebmt.org/registry/transplant-activity-survey> (Accessed: DD Month 2022).
9. Burt RK, Shah SJ, Dill K, Grant T, Gheorghide M, Schroeder J, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): An open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet.* 2011;378(9790):498-506. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60982-3

9. van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J, et al.; EBMT/EULAR Scleroderma Study Group. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(24):2490-2498. doi: 10.1001/jama.2014.6368
10. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, McSweeney PA, Pinckney A, Welch B, et al.; SCOT Study Investigators. Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma. *N Engl J Med*. 2018;378(1):35-47. doi: 10.1056/nejmoa1703327
11. Farge D. Stem cell transplantation for systemic sclerosis in Israel: A new star is rising. *Isr Med Assoc J*. 2020;22(2):116-118.
12. Kowal-Bielecka O, Franssen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al.; EUSTAR Coauthors. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1327-1339. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909
13. Маслянский АЛ, Мазуров ВИ, Зоткин ЕГ, Иливанова ЕП, Тоголян АА. Анти-В-клеточная терапия аутоиммунных заболеваний. *Медицинская иммунология*. 2007;9(1):15-34. [Masliansky AL, Mazurov VI, Zotkin EG, Ilivanova EP, Totolian AA. Anti-B cell therapy of autoimmune diseases. *Medical Immunology (Russia)*. 2007;9(1):15-34 (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-2007-1-15-34

**Мазуров В.И.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>

**Маслянский А.Л.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2427-4148>

**Зоткина К.Е.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8188-1289>

**Беневоленская С.С.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9817-1750>

**Моторин Д.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5189-6722>

**Зарицкий А.Ю.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7682-440X>

**Василенко Е.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2153-5429>

**Василенко А.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5486-2576>

**Титова А.М.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6605-0663>

## КОНЕНКОВ ВЛАДИМИР ИОСИФОВИЧ (к 75-летию со дня рождения)

12 июля исполняется 75 лет академику Российской академии наук, доктору медицинских наук, профессору, Заслуженному деятелю науки Российской Федерации научному руководителю Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ИЦиГ СО РАН Коненкову Владимиру Иосифовичу.

Владимир Иосифович Коненков родился 12 июля 1947 года в ГДР в семье военнослужащего. В 1971 году окончил лечебный факультет Новосибирского государственного медицинского института. По окончании института работал младшим и затем старшим научным сотрудником, руководителем лаборатории в Институте клинической и экспериментальной медицины, а затем в Институте клинической иммунологии Сибирского отделения РАМН. В 1993 году В.И. Коненков избран заместителем директора по науке Института клинической иммунологии СО РАМН, в 2001 году – заместителем председателя по научной работе СО РАМН. С 2004 по 2015 год В.И. Коненков – директор Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии (НИИКЭЛ), с 2015 года является научным руководителем организации.

В 1977 году В.И. Коненков защитил кандидатскую диссертацию на тему «Роль сывороточных факторов в активации цитотоксических реакций лимфоцитов при ревматизме», в 1986 году – докторскую диссертацию «Иммуногенетика нарушений иммунитета при диффузных заболеваниях соединительной ткани». В 1991 году Владимиру Иосифовичу присвоено ученое звание профессора по специальности «аллергология и иммунология». В 1997 году он избран членом-корреспондентом РАМН, в 2004 году – академиком РАМН по специальности «иммунология». С 2014 г. В.И. Коненков – академик РАН. В 2009 году ему присвоено звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

Академик В.И. Коненков является крупным специалистом в области клинической лимфологии, клинической иммунологии и иммуногенетики. Результаты его работ хорошо известны и высоко оценены как российскими, так и зарубежными учеными.

В.И. Коненков – автор более 700 печатных работ, в том числе 18 монографий, 4 авторских свидетельств и 25 патентов на изобретения новых способов профилактики, диагностики и лечения различных заболеваний.

В.И. Коненковым создана школа высококвалифицированных специалистов в области клинической иммунологии и иммуногенетики. Под его руководством защищено 9 докторских и 27 кандидатских диссертаций.



Исследования В.И. Коненкова связаны с выявлением генетических механизмов формирования патологического процесса, изучением генетической детерминированности функциональных свойств лимфоидных клеток, во многом реализующих защитные свойства лимфатической системы. Под руководством В.И. Коненкова проводятся исследования по молекулярно-генетическим механизмам регуляции межклеточных взаимодействий в ходе воспалительных процессов при различных заболеваниях человека. В.И. Коненковым внесен заметный вклад в изучение закономерностей регуляции ангиогенеза и лимфангиогенеза при эндокринной, сердечно-сосудистой и аутоиммунной патологиях.

Владимир Иосифович проявил себя талантливым организатором и руководителем актуальных научных направлений в области современной иммунологии и лимфологии, а результаты его научных изысканий способствуют успешному решению важных прикладных и фундаментальных проблем медицинской науки и здравоохранения. Его высокий профессионализм, широкая эрудиция, умение достигать максимальных результатов в решении поставленных задач снискали заслуженное уважение научно-общества в России и за ее пределами.

За достигнутые трудовые успехи и многолетнюю добросовестную работу В.И. Коненков награжден медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени, медалью им. П. Эрлиха Европейской академии естествознания, орденом Пирогова Европейской академии естествознания, золотой медалью «За выдающиеся достижения в области иммунологии» от Президиума Российского научного общества иммунологов, медалью Российского научного медицинского общества терапевтов за многолетнюю безупречную работу и активное участие в деятельности Российского научного медицинского общества терапевтов, почетным знаком Сибирского отделения РАН «Золотая сигма» за многолетний творческий труд и большой вклад в развитие науки.

Коллективы Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ИЦиГ СО РАН и ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», а также Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России» от всей души поздравляют Владимира Иосифовича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, долгих лет жизни, неиссякаемого оптимизма, вдохновения, сил и энергии для новых свершений.

# Итоги VI Евразийского конгресса ревматологов

Г.А. Тогизбаев, Н.А. Карманова

13–14 мая 2022 г., Алматы

13–14 мая 2022 году в г. Алматы прошел VI Евразийский конгресс ревматологов. Конгресс организован Республиканским общественным объединением «Казахская коллегия ревматологии» (QCR), НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова» (Алматы, Казахстан), Лигой Евразийских ревматологов (LEAR) при поддержке Министерства здравоохранения Республики Казахстан и Азиатско-Тихоокеанской лиги ассоциаций ревматологов (APLAR). В этом году Конгресс отметил 10-летие. Первый конгресс был проведен в 2012 году в г. Алматы общественным объединением «Врачи-ревматологи Казахстана» при поддержке Министерства здравоохранения Республики Казахстан, ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН» (Москва, Россия), Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» и Ассоциации ревматологов Центральной Азии.

В Конгрессе участвовали министр здравоохранения Республики Казахстан Ажар Гиният; профессор и основатель кафедры клинической иммунологии и ревматологии, президент APLAR Дебашиш Данда; президент LEAR, президент Ассоциации ревматологов России, главный внештатный специалист-ревматолог Министерства здравоохранения Российской Федерации академик РАН Е.Л. Насонов; директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» член-корр. РАН А.М. Лиля; директор НИИ ревматологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия), главный внештатный ревматолог Северо-Западного федерального округа профессор, академик РАН В.И. Мазуров; профессор кафедры ревматологии НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», главный внештатный ревматолог Министерства здравоохранения Республики Казахстан, президент РОО «Казахская коллегия ревматологии» Г.А. Тогизбаев; президент Всемирного фонда склеродермии EULAR, профессор Ревматологического университета Флоренции и консультант больницы Сан-Рафаэле Марко Матучи Сериник (Marco Matusci Cerinic); члены LEAR, ведущие ученые, главные ревматологи и президенты профессиональных объединений ревматологов Азербайджана, Армении, Беларуси, Грузии, Италии, Израиля, Казахстана, Кыргызстана, Португалии, России, Таджикистана, Узбекистана, Индии.

В течение двух дней в Конгрессе приняли участие очно 200 врачей из Казахстана и стран СНГ, онлайн – 13 628 специалистов; было прослушано 55 докладов и лекций. С лекциями выступили ведущие ученые из 14 стран.

Приветствием к участникам Конгресса открыл министр здравоохранения Республики Казахстан Ажар Гиният, который подчеркнул «важность ревма-

тологии для развития медицинской науки и практики, что нашло отражение в поддержке организации Республиканского центра ревматологии, включении в проект Концепции развития здравоохранения Республики Казахстан до 2026 года». В приветственном слове академика РАН Евгения Львовича Насонова отмечено, что «тесное сотрудничество в рамках Лиги Евразийских ревматологов позволило поддерживать научные и человеческие контакты с ревматологами других стран». Директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой член-корр. РАН Александр Михайлович Лиля, вручив грамоту Галымжану Асылбековичу Тогизбаеву за вклад и развитие ревматологии в Республике Казахстан и укрепление профессионального сотрудничества между ревматологами государств постсоветского пространства, подчеркнул, что «единое ревматологическое пространство было создано академиком Валентиной Насоновой, она заложила основы сотрудничества между нами и интенсивного развития ревматологии. Пандемия COVID-19 высветила значимость ревматологии. Препараты, созданные для лечения ревматоидного артрита, применяются для лечения цитокинового шторма. Опыт ревматологов стал востребованным и существенно улучшил качество жизни наших пациентов». Профессор Д. Данда в своем приветствии отметил: «APLAR – Азиатско-Тихоокеанская Лига Ассоциаций ревматологов – была организована в 1960-х годах, куда на тот момент входили четыре страны-основателя. Сегодня географический регион, охватываемый APLAR, простирается от Новой Зеландии в Океании до Иордании на Ближнем Востоке. На сегодняшний день в Лиге состоят 35 членов национальных ассоциаций ревматологов, и сеть национальных ассоциаций APLAR объединяет более 25 000 ревматологов. Академия APLAR предлагает программу обмена передовым опытом; на сегодня в зоне APLAR работают 25 центров. Мы призываем молодых специалистов принять участие в программе APLAR. Я прошу ревматологов Казахстана поддержать создание научного центра ревматологии в вашей стране. Я лично предлагаю свою помощь в организации этого центра». По словам профессора Райфы Ивановой, «ревматологи Казахстана сохраняют традиции В. Насоновой, юбилейный конгресс даст импульс большему развитию ревматологической службы».

На пленарном заседании выступил Галымжан Асылбекович Тогизбаев, доктор медицинских наук, профессор кафедры ревматологии НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», главный внештатный ревматолог Министерства здравоохранения Республики Казахстан, президент РОО «Казахская коллегия ревматологии». В докладе «Вопросы организации ревматологической службы Республики Казахстан» он подчеркнул, что создание центра ревматологии



позволит решить вопросы оказания специализированной помощи пациентам из регионов». В докладе «Роль интерлейкина 23 в патогенезе псориатического артрита: новые возможности патогенетической терапии» академик РАН Е.Л. Насонов осветил актуальность иммуновоспалительных заболеваний, включая псориаз, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, которые поражают лиц трудоспособного возраста и патогенетически связаны с активацией синтеза цитокинов оси ИЛ-23/ИЛ-17. Подчеркнуто, что в настоящее время ингибиторы ИЛ-23 (наряду с ингибиторами ИЛ-17 и фактора некроза опухоли  $\alpha$ ) рассматриваются как эффективные препараты для лечения иммуновоспалительных заболеваний.

Огромный интерес вызвали пленарные лекции: «Подход к васкулитам» профессора Дебашиша Данды; «Цифровые технологии в ревматологии» члена-корреспондента РАН, профессора А.М. Лилы; «Современные принципы диагностики и лечения дермато/полимиозита» академика РАН, профессора В.И. Мазурова. В докладе «Современные возможности терапии псориатического артрита» профессор Г.А. Тогизбаев осветил проблемы инвалидности, снижения качества жизни у пациентов с псориатическим артритом, высокий риск коморбидных заболеваний и недостаточную эффективность стандартной противовоспалительной терапии, что диктует необходимость разработки новых подходов к лечению этого заболевания. В докладе «Анкилозирующий спондилит: клинические особенности, проблемы диагностики и лечения» М.К. Саипов, главный внештатный ревматолог Управления общественного здравоохранения Туркестанской области Республики Казахстан, отметил, что «анкилозирующий спондилит является одним из наиболее часто встречающихся ревматических заболеваний. Современная терапия с использованием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и их биоаналогов позволяет контролировать активность анкилозирующего спондилита, но возможности переключения с оригинального ГИБП на его биоаналог требует дальнейших исследований».

На секционном заседании были представлены следующие доклады: «Тофацитиниб: применение в педиатрии» (Асылбекова Майкеш Куантаевна, руководитель программы детской ревматологии в Корпоративном фонде «University Medical Center» Назарбаев Университета (Нур-Султан, Казахстан)); «Биоаналог Адалимумаба – безопасность и эффективность» (Дильманова Дина Сатыбалдиевна, д.м.н., заведующая кафедрой ревматологии НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова»); «Оптимизация применения метотрексата: фокус на безопасность и эффективность. Результаты собственного исследования» (Машкунова Ольга Васильевна, к.м.н., профессор кафедры внутренних болезней НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», ведущий консультант АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней» Министерства здравоохранения Республики Казахстан (Алматы, Казахстан)). Также был представлен доклад «Синдром активации макрофагов при системном ювенильном идиопатическом артрите» (Мукушева Зауре Серикпаевна, главный внештатный детский ревматолог, ревматолог в Корпоративном фонде «University Medical Center» Назарбаев Университета).

На сателлитном симпозиуме «Высокоселективные ЦОГ-2 ингибиторы. Миф и реальность» были представлены доклады: «Место эторикоксиба в лечении ревматических заболеваний» (Лиля Александр Михайлович, член-корр. РАН); «Участие миокарда при системном склерозе» (Marco Matucci Cerinic); «Кардиоваскулярные эффекты и безопасность НПВП» (Джунусбекова Гульнара Алдешовна, д.м.н., ассоциированный профессор, профессор кафедры кардиологии НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», президент ОО «Общество специалистов по артериальной гипертензии и кардиоваскулярной профилактике»).

Вызвали большой интерес доклады: «Асептический некроз – выбор стратегии лечения. Взгляд терапевта» профессора кафедры кардиологии и внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, Республика Беларусь), главного внештатного ревматолога Министерства здравоохранения Республики Беларусь Н.А. Мартусевич; «Трудности дифференциальной диагностики некротизирующих васкулитов» профессора кафедры внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии, ревматологии, эндокринологии и пульмонологии НАО «Медицинский университет Астана» (Нур-Султан, Казахстан) А.Х. Альмухамедовой. В докладе В.Б. Хабижановой (профессор кафедры общей врачебной практики № 1 НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова») «Уратснижающая терапия подагры» было подчеркнуто, что правильно подобранная уратснижающая терапия позволяет снизить частоту обострений подагры и предупреждает их повторное появление после растворения всех кристаллов, а применение фебуксостата чаще позволяет достигнуть целевой уровень мочевой кислоты у пациентов с подагрой и хронической болезнью почек по сравнению с аллопуринолом.

Профессор кафедры общей врачебной практики № 1 НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», президент Ассоциации врачей по остеопорозу, член Научного комитета Международного фонда по остеопорозу Г.Х. Габдулина представила доклад «Остеопороз в практике врача-ревматолога: диагностика, профилактика и лечение», в котором были освещены критерии диагностики остеопороза и результаты оценки FRAX®.

Ряд докладов был посвящен диагностике и лечению системной красной волчанки, в том числе «Эффективность применения ритуксимаба в когорте больных с системной красной волчанкой по данным регистра» (Исаева Бахытшолпан Габдулхакимовна, д.м.н., профессор кафедры ревматологии НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», председатель ОО «Независимое общество ревматологов РК»; Сапарбаева Майра Максutowна, ассистент кафедры ревматологии НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова»), «Разнообразие органных поражений при СКВ: перспективы терапии ГИБП» (Князева Лариса Александровна, д.м.н., профессор, заведующая отделением инвазивной ревматологии ООО «Медицинский центр № 1» (Курск, Россия), научный эксперт GSK, «Ревматология»). Отмечено, что терапия белимумабом дает возможность снизить активность системной красной волчанки, уменьшить риск обострений, улучшить качество жизни

пациентов, а также значительно уменьшить дозу глюкокортикоидов (Роджер Абрамино Леви (Португалия), профессор, глобальный научный эксперт GSK, «Иммунология»). Доктор медицинских наук М.В. Волкова (кафедра кардиологии и ревматологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (Минск, Республика Беларусь)) представила доклад «Антинуклеарные антитела – универсальный маркер в практике ревматолога», в котором рассмотрена практическая важность определения антинуклеарных антител методом непрямой иммунофлюоресценции у пациентов с системной красной волчанкой и другими иммуновоспалительными заболеваниями. Проблеме клинико-диагностического значения применения индексов оценки у пациентов системной красной волчанкой был посвящен доклад Г.А. Алибековой (кафедра общей врачебной практики с курсом доказательной медицины НАО «Медицинский университет Астана»), в котором рассмотрена связь между активностью системной красной волчанки и повреждением внутренних органов.

Во второй день Конгресса представлен доклад «От научных достижений к реальной клинической практике: повседневные вызовы в работе ревматолога» (Машкунова Ольга Васильевна, к.м.н.), в котором акцентировано внимание на распространенности коморбидных состояний и кардиоваскулярных рисков, оказывающих влияние на течение и прогноз заболевания, у пациентов с ревматоидным артритом.

В серии докладов обсуждены проблемы ревматологии в период пандемии COVID-19 (академик РАН Е.Л. Насонов), чрезвычайные ситуации в ревматологии (Дебашис Данда, профессор), таксономия постковидного синдрома (Баймухамедов Чокан Тлеукулович, вице-президент РОО «Казахская коллегия ревматологии», директор Медицинского центра болезней суставов, эксперт LEAR). Постковидный синдром (или long COVID) – системный воспалительный синдром, симптомы которого развиваются во время или после инфекции SARS-CoV-2, продолжаются более 12 недель, могут длиться до года (вероятно) и не объясняются альтернативным диагнозом. Постковидный синдром может проявляться в виде миалгии, артралгии или артрита (олиго-, полиартрита) и должен учитываться при дифференциальном диагнозе вновь возникшего воспаления суставов. Инфекция SARS-CoV-2 и вакцинация против COVID-19 могут быть триггерным фактором развития новых иммуновоспалительных ревматических заболеваний, в частности ревматоидного артрита.

Большое внимание было уделено проблеме диагностики и лечения пациентов с ревматоидным артритом, включая доклады «Новые рекомендации ACR по лечению ревматоидного артрита: место метотрексата» (академик РАН Е.Л. Насонов) и «Место ингибиторов JAK в терапии ревматоидного артрита: новые возможности и перспективы» (Г.А. Тоғизбаев).

Профессор Александр Витальевич Нерсесов (заведующий кафедрой гастроэнтерологии НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», президент Казахской Ассоциации по изучению печени) представил доклад «Обновления в диагностике и лечении аутоиммунных заболеваний печени». Обобщены материалы, касающиеся манифестации аутоиммунного гепатита при других аутоиммунных

заболеваниях, включая тиреоидит, витилиго, алопецию, ревматоидный артрит, сахарный диабет 1-го типа, воспалительные заболевания кишечника, псориаз, системную красную волчанку, синдром Шегрена, целиакию, панникулит, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, полимиозит, у кровных родственников, а также алгоритмов диагностики и выбора терапии. По проблеме, касающейся дерматологических проявлений заболеваний соединительной ткани, выступила профессор Г.Р. Батпенова (заведующая кафедрой дерматовенерологии и дерматокосметологии НАО «Медицинский университет Астана»).

По проблемам остеоартрита представлены доклады «Лечение остеоартрита: точка отсчета» (Каратеев Андрей Евгеньевич, д.м.н., заведующий лабораторией патофизиологии боли и клинического полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой») и «НПВП как вторая линия терапии остеоартрита – рациональный выбор у коморбидных пациентов» (Дёмин Евгений Павлович, к.м.н., «Тау Сункар Плюс» (Алматы, Казахстан)). Проблеме боли посвящены доклады «Возможности лечения хронической боли опорно-двигательного аппарата» (Чичасова Н.В., профессор (Москва, Россия)) и «Эффективность комбинированной терапии болевого синдрома» (Набиева Д.А., д.м.н., заведующая кафедрой факультетской и госпитальной терапии № 1 Ташкентской медицинской академии (Ташкент, Узбекистан)).

Сателлитный симпозиум «Современная терапия интерстициальных заболеваний легких в ревматологии» включал доклады: «Проблема интерстициальных заболеваний легких в ревматологии: новые возможности фармакотерапии» (академик РАН Е.Л. Насонов) и «Фиброз легких при системной склеродермии – задача не из легких» (профессор Александра Бальбир-Гурман, директор Института ревматологии при Медицинском кампусе Рамбам и при Медицинском факультете имени Рут и Брюса Раппапорт Израильского Технологического Института (Хайфа, Израиль)).

Проблеме анкилозирующего спондилита была посвящена серия докладов, в том числе «Результаты применения ИЛ-17 секукинумаб при анкилозирующем спондилите» (Гусейнов Н.И., д.м.н., профессор, Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан), главный ревматолог Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики), «Базисная противовоспалительная терапия при анкилозирующем спондилите» (Ташалиевич М.А., д.м.н., профессор, президент Ассоциации ревматологов Кыргызстана, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1 Ошского государственного университета (Ош, Кыргызстан)), «Новые возможности в лечении спондилоартритов» (Мирахмедова Х.Т., д.м.н., заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 1 Ташкентской медицинской академии, главный ревматолог Министерства здравоохранения Республики Узбекистан). Представлены рекомендации ASAS-EULAR и ACR-SAA-SPARTAN, касающиеся места нестероидных противовоспалительных препаратов в терапии «первой линии», а также ингибиторов ИЛ-17

Роли витамина D и фолатов в течении аутоиммунных заболеваний посвятили доклады О.В. Лобанченко (к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева (Бишкек, Кыргызстан), главный

внештатный ревматолог Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, директор Центра костно-суставной патологии (Бишкек, Кыргызстан)) и Н.Н. Климкович (заведующая кафедрой детской онкологии и гематологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»).

Лига Евразийских ревматологов путем открытого голосования избрала почетным президентом LEAR академика Евгения Львовича Насонова, президентом LEAR – профессора Галымжана Асылбековича Тогизбаева, определила дату и место проведения следующего Конгресса – 2024 год, Кыргызстан.

# МЕНЯЯ ВЗГЛЯД НА ВОЛЧАНКУ



Гетерогенность и сложность природы СКВ затрудняет диагностику и выбор тактики ведения пациентов<sup>1-4</sup>



По последним данным ИФН типа I является ключевым звеном иммунопатогенеза СКВ<sup>1,2,6</sup>

**ИФН типа I является ключевым звеном иммунопатогенеза СКВ, запускаящим каскад иммунных реакций, приводящих к поражению тканей и органов<sup>1,5,6</sup>**

СКВ – системная красная волчанка; ИФН – интерферон

1. Crow MK. Type I interferon in the pathogenesis of lupus. *J Immunol.* 2014;192(12):5459-5468. 2. Wahren-Herlenius M, Dörner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet.* 2013;382(9894):819-831. 3. Kim JM, Park SH, Kim HY, Kwok SK. A plasmacytoid dendritic cells-type I interferon axis is critically implicated in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Int J Mol Sci.* 2015;16(6):14158-14170. 4. Lauwerys BR, Ducreux J, Houssiau FA. Type I interferon blockade in systemic lupus erythematosus: where do we stand? *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(8):1369-1376. 5. Hoffman RW, Merrill JT, Alarcón-Riquelme MME, et al. Gene expression and pharmacodynamic changes in 1,760 systemic lupus erythematosus patients from two phase III trials of BAFF blockade with tabalumab. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(3):643-654. 6. Rönnblom L, Elkon KB. Cytokines as therapeutic targets in SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(6):339-347.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»

Российская Федерация, 123112, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1

Телефон: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98

[www.astrazeneca.ru](http://www.astrazeneca.ru)

Номер одобрения: RU-11718. Дата одобрения: 15.11.2021. Дата истечения: 14.11.2023.

AstraZeneca 



**ЭФЛЕЙРА®**  
нетакимаб

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ИНГИБИТОР ИЛ-17

ПРЕПАРАТ ВОЗДЕЙСТВУЕТ НА ОБА  
ПАРАЛЛЕЛЬНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССА  
ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛИТЕ:

- КУПИРУЕТ ВОСПАЛЕНИЕ
- ПРЕПЯТСТВУЕТ ПРОЛИФЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ\*

**40%**

пациентов достигли ASAS40 на 16 неделе терапии\*\*

**45%**

пациентов достигли частичной ремиссии ASAS через год терапии\*\*

**80%**

пациентов достигли отсутствия активности/умеренной активности AC по BASDAI и ASDAS-CPB через год терапии\*\*

УЖЕ НА 4 НЕДЕЛЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАНО ЗНАЧИМОЕ СНИЖЕНИЕ  
ИНТЕНСИВНОСТИ БОЛИ В СПИНЕ\*\*

\*ИЛ-17 – цитокин, играющий ключевую роль в воспалительном процессе и избыточной остеопролиферации при анкилозирующем спондилите. Gravelle EM et al. Nat Rev Rheumatol 14, 631–640 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0091-8>.

\*\*Data on file. BCD-085-5/ASTERA: Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата нетакимаб у больных активным анкилозирующим спондилитом.

#### Краткая инструкция по применению препарата Эфлейра®

Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарат Эфлейра®.

#### Краткое описание препарата Эфлейра®:

Нетакимаб, раствор для подкожного введения 60 мг/мл РУ № ЛП-005439

#### Показания к применению:

Лечение бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, когда показана системная терапия или фототерапия; лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию; лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на стандартную терапию.

#### Противопоказания:

Гиперчувствительность к нетакимабу, а также к любому из вспомогательных веществ препарата; клинически значимые инфекционные заболевания в острой фазе, включая туберкулез; детский и подростковый возраст до 18 лет; беременность, грудное вскармливание.

#### С осторожностью:

Следует соблюдать осторожность при назначении нетакимаба пациентам с хроническими и рецидивирующими инфекциями или с анамnestическими указаниями на них, в периоде ранней реконвалесценции после тяжелых и среднетяжелых инфекционных заболеваний, а также после недавно проведенной вакцинации живыми вакцинами; в связи с ограниченными данными клинических исследований о применении нетакимаба у пациентов в возрасте старше 65 лет, следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам указанной возрастной группы; в связи с отсутствием сведений о применении нетакимаба у больных воспалительными заболеваниями кишечника, следует избегать его назначения пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом.

#### Режим дозирования:

- Псориаз: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем 1 раз каждые 4 недели.
- Анкилозирующий спондилит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели.
- Псориатический артрит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели до недели 10, далее 1 раз в 4 недели.

#### Особые указания:

• Наличие таких потенциально тяжелых инфекций как ВИЧ, активный гепатит В и/или С, сифилис, туберкулез, относится к противопоказаниям для назначения нетакимаба.

• Перед назначением препарата Эфлейра® и в ходе терапии необходимо проводить стандартный скрининг на туберкулез. Пациентам с латентным туберкулезом рекомендуется пройти стандартный курс противотуберкулезной терапии перед началом терапии препаратом Эфлейра®.

• При использовании нетакимаба потенциально возможно развитие реакции гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций применение препарата Эфлейра® следует немедленно прекратить и начать соответствующую симптоматическую терапию.

• Наличие алкогольной или наркотической зависимости, а также психических расстройств может стать причиной несоблюдения пациентом графика лечения нетакимабом, что, в свою очередь, может привести к снижению эффективности терапии.

• Не следует проводить иммунизацию живыми вакцинами в ходе лечения препаратом Эфлейра®, так как клиническая оценка безопасности данного взаимодействия в рамках клинических исследований не проводилась. Иммунизация инактивированными вакцинами во время терапии нетакимабом должна выполняться с осторожностью.

**Побочное действие:** наиболее частой нежелательной реакцией в проведенных клинических исследованиях была нейтропения, большинство случаев которой были легкой или средней степени тяжести и не требовали прекращения лечения. Часто (от 1 до 10%) встречались инфекции верхних дыхательных путей, нейтропения, лейкопения, лимфоцитоз, повышение активности АЛТ, АСТ, положительный результат исследования на комплекс Mycobacterium tuberculosis.

**Иммунность:** в ходе клинических исследований препарата Эфлейра® при лечении псориаза и анкилозирующего спондилита выработка связывающих антител к нетакимабу была зарегистрирована менее чем в 0,5 % случаев. Нейтрализующих антител выявлено не было.

**Условия хранения:** при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать!

**Срок годности:** 2 года. Отпускают по рецепту.

AC – анкилозирующий спондилит.

ASAS40 – 40% улучшение в состоянии больного AC согласно критериям Международной ассоциации по изучению спондилеоартритов (ASAS).

ASAS частичная ремиссия – наличие не более 2 баллов (по шкале 0-10) в каждом параметре из 4-х параметров ASAS.

BASDAI – индекс оценки активности анкилозирующего спондилита.

ASDAS-CPB – индекс активности анкилозирующего спондилита, учитывающий при расчетах С-реактивный белок.

Для получения более подробной информации о препарате ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Эфлейра® ЗАО «БИОКАД», Россия.

RU.EFL.00020.27.03.2020

**BIOSCAD**  
Biotechnology Company